



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140050 T1

HR P20140050 T1

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

(51) MKP:

C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.02.2014.

(21) Broj predmeta: P20140050T

(22) Datum podnošenja zahtjeva : 16.01.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12290077.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.03.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2497774 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.09.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2497774 B1
Datum objave europskog patenta: 16.10.2013.

(31) Broj prve prijave: 1100682

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.03.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelji patenta:

Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR
EGIS Gyógyszergyár Nyrt, Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest, HU

(72) Izumitelji:

István Ling, Almos vezér út. 44, 1141 Budapest, HU
József Barkóczy, Szirom u. 4-6/B, 1016 Budapest, HU
Ferenc Antoni, 12 Greenbank Rise, EH10 5RW Edinburgh, GB
István Gacsályi, Baross u. 67, 1201 Budapest, HU
György Lévy, Gábor Aron u. 10, 2092 Budakeszi, HU
Michael Spedding, 6, rue Ampère, 78110 le Vesinet, FR
László Hársing, Afonya u. 9/a fszt. 1, 1025 Budapest, HU

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

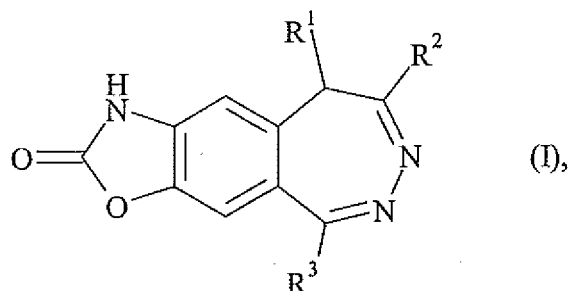
(54) Naziv izuma:

**DERIVATI DIHIDRO-OKSAZOLBENZODIAZEPINONA, POSTUPAK NJIHOVE PRIPRAVE TE
FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI SADRŽE OVE SPOJEVE**

HR P20140050 T1

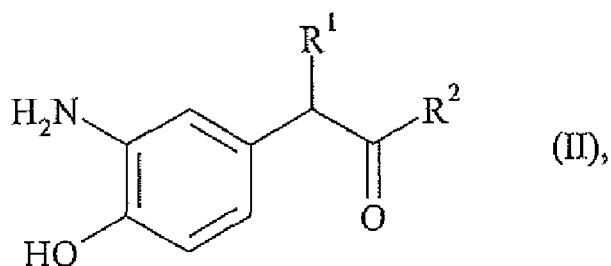
PATENTNI ZAHTEJEVI

5 1. Spojevi formule (I):

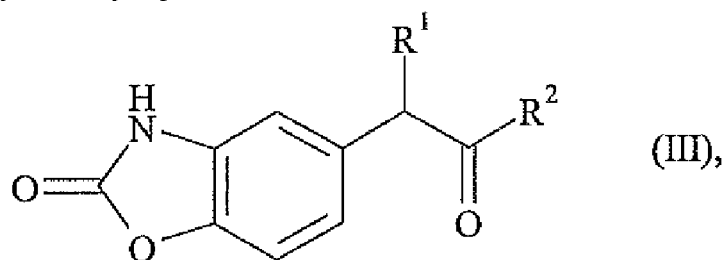


pri čemu:

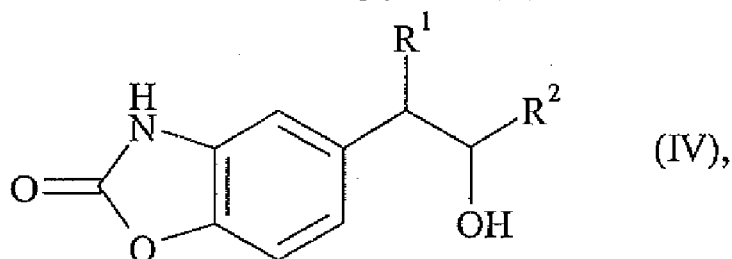
- R¹ predstavlja atom vodika ili ravnu ili razgrananu alkilnu skupinu (C₁-C₄);
 - R² predstavlja ravnu ili razgranatu alkilnu skupinu (C₁-C₄);
 - R³ predstavlja arilnu ili heteroarilnu skupinu;
- njihove položajne izomere, enantiomere, diastereoizomere kao i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom, solvate, komplekse i njihove soli adukata.
2. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da R¹ predstavlja atom vodika.
 3. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da je R² metil.
 - 15 4. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da R³ predstavlja heteroarilnu skupinu.
 5. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da R³ predstavlja bicikličku aromatsku skupinu koja sadrži 1 do 3 ista ili različita heteroatoma, odabrana od dušika, kisika i sumpora, po izboru supstituirana s jednom ili više istih ili različitih skupina odabranih od atoma halogena; ravne ili razgranane (C₁-C₁₆) alkilne skupine koja je nesupstituirana ili supstituirana sa s jednim ili više atoma halogena; ravne ili razgranane (C₁-C₆)alkoksi skupine; ravne ili razgranane (C₁-C₆)alkilkarbonilne skupine; karboksi skupine, ravne ili razgranane (C₁-C₆)alkoksikarbonilne skupine; hidroksi skupine; cijano skupine, dušične skupine; aminokarbonilne skupine koja je nesupstituirana ili supstituirana s jednom ili više ravnih ili razgrananih (C₁-C₆)alkilnih skupina; te amino skupine koje je nesupstituirana ili supstituirana s jednom ili dviju ravnih ili razgrananih (C₁-C₆)alkilamino skupinama.
 - 25 6. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da R³ predstavlja benzotienilnu ili kinolinilnu skupinu, po izboru supstituiranu s jedri om ili više istih; i li različitih skupina, odabranih od atoma halogena i ravnu ili razgrananu (C₁-C₄)alkilnu skupinu koja je nesupstituirana ili supstituirana s jednim ili više atoma halogena.
 7. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da R³ predstavlja 1-benzotienilnu skupinu, po izboru supstituiranu s jednom ili više istih ili različitih skupina izabranih od atoma halogena i ravne ili razgranane (C₁-C₄)alkilne skupine koja je nesupstituirana ili supstituirana s jednim ili više atoma halogena.
 - 30 8. Spojevi formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da R³ predstavlja 1-benzotien-2-il, po izboru supstituiran s jednom ili više istih ili različitih skupina, odabranih od atoma halogena i ravne ili razgranane alkilne skupine (C₁-C₄) koja je nesupstituirana ili supstituirana s jednim ili više atoma halogena.
 9. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da R³ predstavlja 1-benzotien-2-il, po izboru supstituiran s jednom ili više istih ili različitih skupina, jednakih ili različitih, koji su odabrani od atoma fluora, atoma klora, skupine trifluormetila ili metilne skupine.
 - 35 10. Spojevi formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time**, da su:
 - 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo [4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 8-metil-5-(6-kinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 40 - 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 5-(5-klor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 5-[3-klor-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-on;
 - 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 45 - 5-(6-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on;
 - 5-(7-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oksazolo [4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-on.
 11. Postupak za pripremu spojeva formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kao početna tvar koristi spoj formule (II):



pri čemu su R^1 i R^2 kao što je definirano u formuli (I), koji spoj formule (II), u slobodnom obliku ili u obliku soli, se tada podvrgava reakciji ciklizacije u prisutnosti 1,1'-karbonildiimidazola, čime se dobiva spoj formule (III):



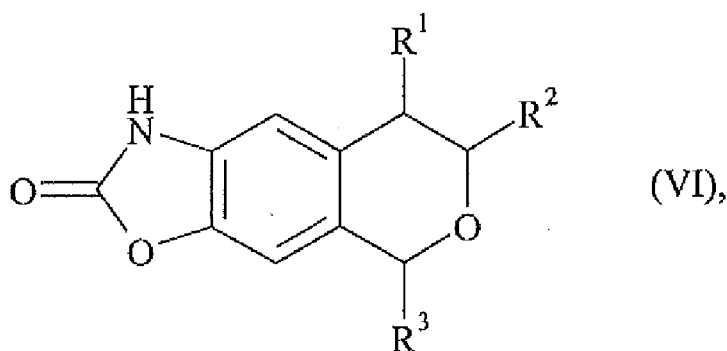
pri čemu su R^1 i R^2 kao što je definirano u formuli (I), koji reagira s redukcijskim sredstvom, čime se dobiva spoj formule (IV):



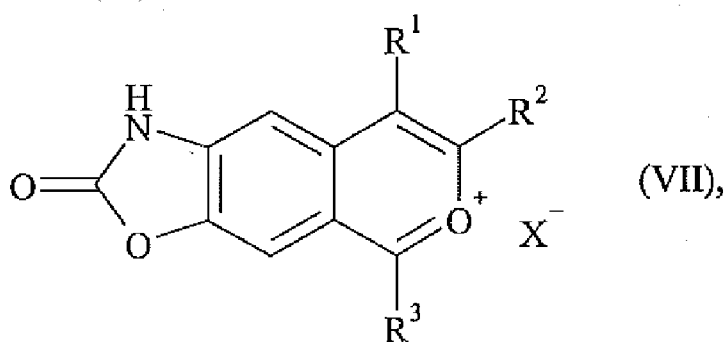
pri čemu su R^1 i R^2 kao što je definirano u formuli (I), koji zatim prolazi kroz djelovanje spoja formule (V):



gdje je R^3 kao što je definirano u formuli (I), da se dobije spoj formule (VI):

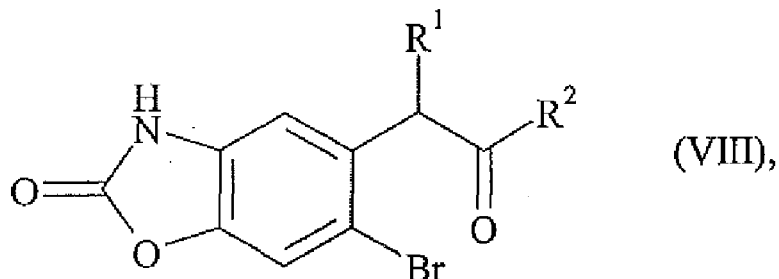


pri čemu su R^1 , R^2 i R^3 kao što je definirano u formuli (I), koji se zatim izlaže djelovanju oksidansom, nakon čega slijedi formiranje soli, kako bi se dobio spoj formule (VII):

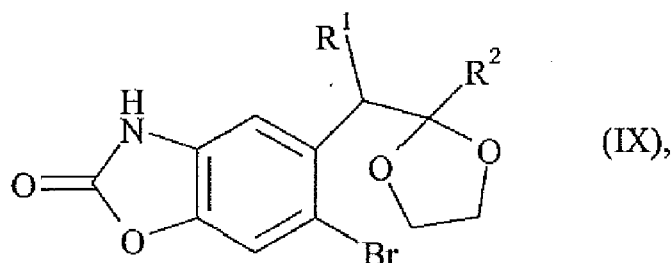


pri čemu su R^1 , R^2 i R^3 kao što je definirano u formuli (I), a X je ion, kao što je od ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- koji se zatim podvrgava djelovanju hidrazinom, čime se dobije spoj formule (I), koji se zatim može pročititi sukladno uobičajenim tehnikama razdvajanja, pretvara se, ako je poželjno, u njegove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselim i koja se prema potrebi, može razdvojiti u svoje izomere, ako postoji, u skladu s uobičajenim tehnikama razdvajanja.

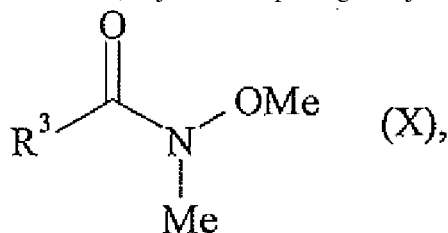
12. Postupak za pripremu spojeva formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se kao početno tvar koristi spoj formule (VIII):



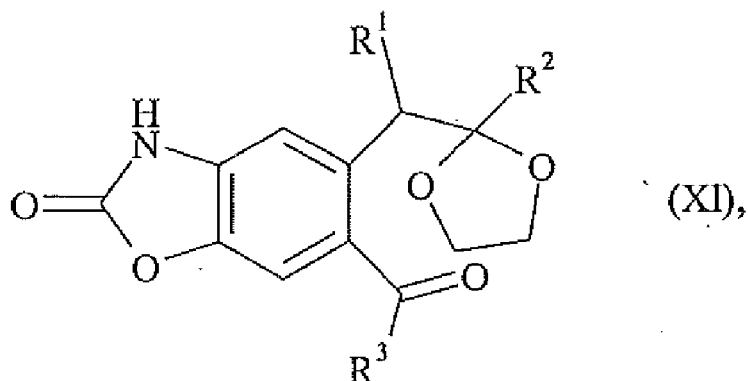
pri čemu su R^1 i R^2 kao što je gore definirano, koji prolazi kroz fazu zaštite karbonilne skupine kako bi se dobio spoj formule (IX):



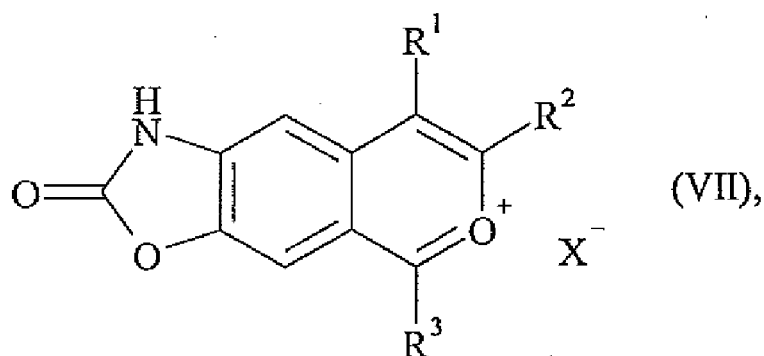
pri čemu su R^1 i R^2 kao što je gore definirano, koji se zatim podvrgava djelovanju spoja formule (X):



gdje je R^3 je kao isto je definirano u formuli (I), kako bi se dobio spoj formule (XI):



pri čemu su R^1 , R^2 i R^3 kao što je definirano u formuli (I), koji se zatim podvrgava ciklizaciji čime se dobiva spoj formule (VII):



pri čemu su R^1 , R^2 i R^3 kao što je definirano u formuli (I), a X je ion, kao što je od ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- koji se zatim podvrgava djelovanju hidrazina kako bi se dobio spoj formule (I), koji ee zatim može pročistiti sukladno uobičajenim tehnikama razdvajanja, pretvara se, ako je poželjno, u njegove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i koji se prema potrebi, može razdvojiti u svoje izomere, ako postoji, u skladu s uobičajenim tehnikama razdvajanja.

13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži kao aktivni sastojak spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 u kombinaciji s jednim ili više inertnih, ne-toksičnih i farmaceutski prihvatljivih nosača.

14. Farmaceutski pripravci prema patentnom zahtjevu 13, **naznačeni time**, da su korisni u liječenju ili prevenciji shizofrenije, unipolarne depresije, Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije, spectra autističkih bolesti, Downovog sindroma, i X sindroma lomljivosti, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, općeg poremećaja anksioznosti, poremećaja panike sa ili bez agorafobije, opsesivno-kompulzivnih poremećaja, post-traumatskog stresnog poremećaja, bipolarnog poremećaja, učinaka na cerebralnu vaskularnu ozljedu i posljedice traumatske ozljede mozga, kralježnice ili koštane srži.

15. Upotreba spojeva formule (I) u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 10, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijekova za liječenje ili prevenciju shizofrenije, unipolarne depresije, Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije, bolesti autističnog spektra, Downovog sindroma, sindroma fragilnog X, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, općeg poremećaja anksioznosti, poremećaja panike sa ili bez agorafobije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, bipolarnog poremećaja, učinaka na cerebralnu vaskularnu ozljedu i nakon traumatske ozljede mozga, kralježnice ili koštane srži.

16. Spojevi formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačeni time**, da su korisni za liječenje ili prevenciju shizofrenije, unipolarne depresije, Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije, bolesti autizma, sindroma spectra, Downovog sindroma, fragilnog X, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, općeg poremećaja anksioznosti, poremećaja panike sa ili bez agorafobije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, bipolarnog poremećaja, učinaka na cerebralnu vaskularnu ozljedu i nakon traumatske ozljede mozga, kralježnice ili koštane srži.