



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20100272 T2

HR P20100272 T2

(12) **ISPRAVAK PRIJEVODA PATENTNIH
ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA**

(15) Ispravljen podatak:

Ispravljena verzija br 1 (W1 T1)

Ispravak pogreške - vidi INID (73)

Ispravak pogreške - vidi patentne zahtjeve

(48) Datum objave ispravke/ispravaka:

31.07.2010.

(51) MKP:

C07D 213/76 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

30.06.2010.

(21) Broj predmeta: P20100272T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 14.05.2010.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2006002639
Datum podnošenja međunarodne prijave: 11.09.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06795544.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.09.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007034312
Datum međunarodne objave: 29.03.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1937639 A2
Datum objave europske prijave patenata: 02.07.2006.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1937639 B1
Datum objave europskog patenata: 03.03.2010.

(31) Broj prve prijave: 720151 P
723115 P
725469 P
762256 P
821664 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.09.2005.
03.10.2005.
11.10.2005.
25.01.2006.
07.08.2006.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Pfizer Products Incorporated, Eastern Point Road, Groton, CT, US
Brian Douglas Patterson, Agouron Pharmaceuticals Inc. A Pfizer
Company 10777 Science Center Drive, 92121 San Diego, CA, US
Sylvie Kim Sakata, Agouron Pharmaceuticals Inc. A Pfizer Company
10777 Science Center Drive, 92121 San Diego, CA, US
Mitchell D. Nambu, c/o Ambit Biosciences, 4215 Sorrento Valley Blvd,
92121 San Diego, CA, US
Leena Bharat Kumar Patel, Agouron Pharmaceuticals Inc. A Pfizer
Company 10614 Science Center Drive, 92121 San Diego, CA, US
John Howard Tatlock, Agouron Pharmaceuticals Inc. A Pfizer Company
10614 Science Center Drive, 92121 San Diego, CA, US
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

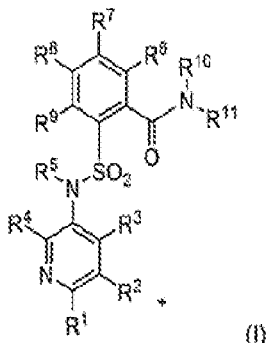
(54) Naziv izuma: **PIRIDINAMINOSULFONIL SUPSTITUIRANI BENZAMIDI KAO INHIBITORI CITOKROMA P450
3A4 (CYP3A4)**

HR P20100272 T2

PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Spoj formule (I)

**naznačen time** što:

R^1, R^2, R^3, R^4 su nezavisno izabrani od vodika, C_1 - C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ halo, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CN, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ OR^{12a}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ N(R^{12a}R^{12b}), $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CF₃, i $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆-C₁₀ aril;

R^3 je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

R^6, R^7, R^8 i R^9 su nezavisno izabrani od vodika, C_1 - C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ halo, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CN, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CF₃, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ OR^{12a}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ N(R^{12a}R^{12b}), $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ R^{12a}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₃-C₁₁cikloalkil; $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆-C₁₀ aril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₂-C₁₀ heterociklil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ R^{12a}, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₃-C₁₁cikloalkil, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆-C₁₀ aril, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₂-C₁₀ heterociklil, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ R^{12a} i $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ N(R^{12a}R^{12b}), gdje je svaka od spomenutih C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_{11} cikloalkil, C_6 - C_{10} aril i C_2 - C_{10} heterociklil, i heteroaril grupa po izboru supstituirana sa jednim ili više R¹⁴.

R^{10} i R^{11} su nezavisno izabrani od vodika, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₁- C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₃- C_{11} cikloalkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆- C_{10} aril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₂- C_{10} heterociklil i $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, gdje je svaka od spomenutih C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_{11} cikloalkil, C_6 - C_{10} aril, C_2 - C_{10} heterociklil, i heteroaril grupa po izboru supstituirana sa jednim ili više R¹³; ili

R^{10} i R^{11} , zajedno sa atomom za koji su vezani, grade C_2 - C_{10} heterociklil grupu, po izboru supstituiranu sa jednim ili više R¹³,

svaki R^{12a} i R^{12b} je nezavisno odabran od vodika i C_1 - C_6 alkil; ili

R^{12a} i R^{12b}, zajedno sa atomom za koji su vezani, grade C_3 - C_{11} cikloalkil ili C_2 - C_{10} heterociklil grupu;

svaki od R¹³ je nezavisno odabran od C_1 - C_6 alkil, halogen, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CN, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CF₃, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ OCF₃, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₃- C_{11} cikloalkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆- C_{10} aril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₂- C_{10} heterociklil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ R^{12a}, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₆- C_{10} aril, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ C₂- C_{10} heterociklil, $-O(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CO₂(C_1 - C_6 alkil), $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ N(R^{12a}R^{12b}), $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C(O)NR^{12a}R^{12b}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ OR^{12a}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ S(O)R^{12a} i $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ S(O)₂R^{12a}, gdje je svaka od spomenutih C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_{11} cikloalkil, C_6 - C_{10} aril, C_2 - C_{10} heterociklil, i heteroaril grupa po izboru supstituirana s jednim ili više R¹⁴;

svaki od R¹⁴ je nezavisno izabran od C_1 - C_6 alkil, halogen, -CN, -CF₃, i OR^{12a}; i

svaki t je nezavisno izabran od 0, 1, 2, 3, 4, 5, i 6; ili

njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što:

R^1, R^2, R^3, R^4 su nezavisno izabrani od vodika, C_1 - C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ halo, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CN, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ OR^{12a}, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ N(R^{12a}R^{12b}), $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ CF₃, i

R^{10} i R^{11} su nezavisno izabrani od vodika, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_1 - C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_3 - C_{11} cikloalkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_6 - C_{10} aril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_2 - C_{10} heterociklil i $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, gdje je svaka od pomenutih C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_{11} cikloalkil, C_6 - C_{10} aril, C_2 - C_{10} heterociklil, i heteroaril grupa po izboru supstituirana sa jednim ili više R¹³; ili

njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

3. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što:

R^1, R^2, R^3, R^4 su nezavisno izabrani od vodika, C_1 - C_6 alkil, halo, -CN, -OR^{12a}, i -CF₃; i

R^3 je vodik; ili

njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

4. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što:

R^{10} je vodik ili C_1 - C_6 alkil; i

R^{11} je izabran od $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_1 - C_6 alkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_3 - C_{11} cikloalkil, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_6 - C_{10} aril, $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ C_2 - C_{10} heterociklil i $-(CR^{12a}R^{12b})_t$ heteroaril, gdje je svaka od spomenutih C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_{11} cikloalkil, C_6 - C_{10} aril, C_2 - C_{10} heterociklil, i heteroaril grupa po izboru supstituirana sa jednim ili više R¹³; ili

njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

5. Spoj prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što su R⁶, R⁷, R⁸ i R⁹ vodik, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
6. Spoj prema zahtjevu 5, **naznačen time**, što:
 R¹¹ je -(CH₂)₆-C₁₀ aril ili -(CH₂)₂C₆-C₁₀ aril, gdje je spomenuta C₆-C₁₀ aril grupa po izboru supstituirana sa jednim ili više R¹³;
 R^{12a} je vodik ili C₁-C₆ alkil; i
 svaki od R¹³ je nezavisno izabran od vodika, C₁-C₆ alkil, halogen -CN, -CF₃; i OCF₃; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
7. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što
 R¹, R² i R⁴ su vodik, i
 R³ je C₁-C₆ alkil, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ili -CF₃;
 R¹⁰ je vodik ili -CH₃; i
 svaki od R¹³ je nezavisno izabran od, C₁-C₆ alkil, -Cl, -F, -CN, -CF₃; i -OCF₃; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
8. spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što:
 R¹, R², i R⁴ su vodik,
 R³ je -CH₃, -OCH₃ ili -OCH₂CH₂
 R³ je vodik; i
 R⁶, R⁷, R⁸ i R⁹ su vodik
 R¹⁰ je vodik ili -CH₃, i
 R¹¹ je -(CH₂)₆-C₁₀ aril ili -(CH₂)₂C₆-C₁₀ aril gdje je navedeni C₆-C₁₀ aril po izboru supstituiran jednim ili više R¹³; i
 svaki se R¹³ neovisno bira od, C₁-C₆ alkil, -Cl, -F, -CN, -CF₃; i -OCF₃; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
9. spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što:
 R¹, R², i R⁴ su vodik,
 R³ je -OCH₃ ili -OCH₂CH₂
 R³ je vodik; i
 R⁶, R⁷, R⁸ i R⁹ su vodik
 R¹⁰ je vodik ili -CH₃, i
 R¹¹ je -(CH₂)₆-C₁₀ aril ili -(CH₂)₂C₆-C₁₀ aril gdje je navedeni C₆-C₁₀ aril po izboru supstituiran jednim ili više supstituenata neovisno biranih od -Cl i -F; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
10. spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što se odabire od:
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(5-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-[2-(2-metilfenil)etil]-2-{{(5-metilpiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-(3,4-diklorobenzil)-2-{{(5-metilpiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]-2-{{(5-metilpiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]-2-{{(5-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 2-{{(5-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-[2-(2-metilfenil)etil]benzamid;
 N-(3,4-diklorobenzil)-2-{{(5-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(5-toksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-metilbenzamid;
 2-{{(4-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]benzamid;
 2-{{(5-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]benzamid;
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-metilbenzamid;
 N-(4-kloro-2-metilbenzil)-2-{{(5-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-(3-kloro-2-metilbenzil)-2-{{(5-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-(3,5-diklorobenzil)-2-{{(5-metilpiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid; i
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-metilbenzamid;
 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvate.
11. spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što se odabire od:
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-metilbenzamid;
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-{{(5-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]-2-{{(4-metoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid;
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}benzamid; i
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-{{(4-etoksipiridin-3-il)amino]sulfonyl}-N-metilbenzamid; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
12. farmaceutska kompozicija, **naznačena time**, što sadrži efektivnu količinu najmanje jednog spoja prema bilo kome od zahtjeva 1 do 11, i farmaceutski prihvatljiv nosač.

13. Farmaceutska kompozicija prema zahtjevu 12, **naznačena time**, što dalje sadrži inhibitor HIV proteaze odabranu od amprenavira, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, inviraze, lopinavira, atazanavira, palinavira, indinavira, tipranavira, darunavira, brecanavira, (4R)-N-alil-3-{{(2S,3S)-2-hidroksi-3-[(3-hidroksi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-karboksamida, i fosamprenavir kalcija.
- 5 14. Primjena prvog spoja i drugog spoja za dobijanje lijeka za liječenje infekcije HIV-om kod sisavaca inficiranih HIV-om, **naznačena time**, što je prvi spoj odabran od onih prema bilo kojim od zahtjeva 1 do 11, a drugi spoj je anti-HIV spoj.
- 10 15. primjena prema zahtjevu 19, gdje je, **naznačeni** drugi spoj (N-{{(1S)-3-[3-izopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-egzo-8-azadiciklo[3.2.1]okt-8-il}-1-fenilpropil}-4,4-difluorocikloheksan-karboksamid), etil-1-endo-{{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azadiciklo[3.2.1]okt-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazol[4,5-c]piridin-5-karboksilat, ili N-{{(1S)-3-[3-endo-(5-izobutil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazol[4.5-c]piridin-1-il)-8-azadiciklo[3.2.1]okt-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}-acetamid).
- 15 16. Primjena prema zahtjevu 14, gdje je **naznačeni** drugi spoj odabran od amprenavira, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, inviraze, lopinavira, TCM-126, atazanavira, palinavira, GS-333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavira, tipranavira, darunavira, brecanavira, DCP-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{{(2S,3S)-2-hidroksi-3-[(3-hidroksi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-karboksamida, i fosamprenavir kalcija.
- 20 17. Primjena prvog spoja i drugog spoja, **naznačena time** što je za pripremu lijeka za poboljšanje farmakokinetike kod sisavca, gdje je navedeni prvi spoj anti-HIV spoj i navedeni drugi spoj se odabire od onih prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11.
- 25 18. Primjena prema zahtjevu 17, **naznačena time** što je navedeno anti-HIV spoj amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, inviraza, lopinavir, TCM-126, atazanavir, palinavir, GS-333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, darunavir, brecanavir, DCP-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{{(2S,3S)-2-hidroksi-3-[(3-hidroksi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-karboksamid, i fosamprenavir kalcij.
19. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, **naznačen time** da je za liječenje infekcije HIV-om kod sisavca inficiranog HIV-om.