



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20120108 T2

HR P20120108 T2

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

(15) Ispravljen podatak:

Ispravljena verzija br 1 (W1 T1)
Ispravak pogreške - Vidi patentne zahtjeve

(48) Datum objave ispravke/ispravaka:
31.03.2012.

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta: 29.02.2012.

(21) Broj predmeta: P20120108T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.02.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2006020085
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.05.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06760341.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.05.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2006127815
Datum međunarodne objave: 30.11.2006.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1899324 A2
Datum objave europske prijave patenata: 19.03.2008.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1899324 B1
Datum objave europskog patenata: 30.11.2011.

(31) Broj prve prijave: 684478 P
684466 P
748415 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.05.2005.
25.05.2005.
08.12.2005.

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

(73) Nositelj patenta:

**Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA
94080, US**

(72) Izumitelji:

**Robert Murray McKinnell, 375 4th Avenue, Half Moon Bay, CA 94019, US
Roland Gendron, 345 Franconia Street, San Francisco, CA 94110, US
Lan Jiang, 788 Santa Maria Lane, Foster City, CA 94404, US
Seok-Ki Choi, 525 Embarcadero Road, Palo Alto, CA 94301, US
Daniel D. Long, 4358 23rd Street, San Francisco, CA 94114, US
Paul R. Fatheree, 921 Minnesota Street, San Francisco, CA 94107, US
Daniel Marquess, 2037 Touraine Lane, Half Moon Bay, CA 94019, US
Sean M. Dalziel, 201 Harrison Street No.921, San Francisco, CA 94105,
US**

(74) Zastupnik:

**Kirsten M. Phizackerley, 10 McCoy Road, San Rafael, CA 94901, US
PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

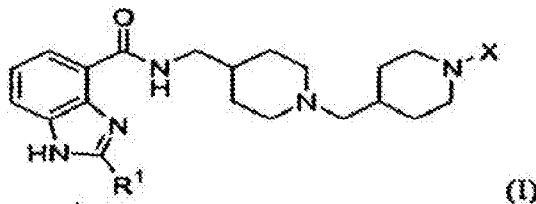
(54) Naziv izuma: **SPOJEVI BENZOIMIDAZOL-KARBOKSAMIDA KAO AGONISTI 5-HT4 RECEPTORA**

HR P20120108 T2

PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Spoj formule (I):



naznačen time, da:

R¹ je C₃₋₅alkil, po izboru supstituiran s -OH; a

X je odabran između

(a) -C(O)OR², pri čemu R² je C₁₋₄alkil ili -(CH₂)_n-fenil, gdje n je 0 ili 1;(b) -C(O)R³, pri čemu R³ je odabran između:fenila, po izboru supstituiranog sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ i -CN,C₁₋₅alkila,C₄₋₅cikloalkila, te-(CH₂)_m-A, gdje m je 0 ili 1, a A je odabran između amina, furanila, tiofenila, morfolinila, tetrahidrofuranila, piridinila i naftalenila;(c) -C(O)NR⁴R⁵, pri čemu R⁴ je vodik ili C₁₋₃alkil, a R⁵ je fenil po izboru supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃ i -OCHF₂;(d) -C(O)C(R⁶R⁷)R⁸, pri čemu R⁶ je vodik ili C₁₋₃alkil, a R⁷ je vodik, -OH ili C₁₋₃alkil; ili R⁶ i R⁷, uzeti zajedno, tvore okso ili -(CH₂)₂-; a R⁸ je fenil ili cikloheksil, gdje su fenil ili cikloheksil, po izboru supstituirani sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ i -CN;(e) -C(O)C(HR⁹)OR¹⁰, pri čemu R⁹ je vodik ili C₁₋₃alkil, a R¹⁰ je fenil, po izboru supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃ i -OCHF₂; te(f) -S(O)₂R¹¹, pri čemu je R¹¹ odabran između C₁₋₃alkil, -CH₂-fenil, 2,4- dimetilisoksazolila, a fenil je po izboru supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ i -CN;

ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, solvati ili stereoizomeri.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time, da R¹ je C₃₋₅alkil.3. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, da R¹ je izopropil ili tert-butil.4. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, da X je -C(O)OR².5. Spoj prema patentnom zahtjevu 4, naznačen time, da R² je C₁₋₃alkil ili fenil.6. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, da X je -C(O)R³.7. Spoj prema patentnom zahtjevu 6, naznačen time, da R³ je fenil, po izboru supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkil, halo, C₁₋₄alkoksi, -CF₃, -OCF₃ i -OCHF₂.8. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, da X je -C(O)NR⁴R⁵.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, da:

R¹ je C₃₋₄alkil; a

X je odabran između:

(a) -C(O)OR², pri čemu R² je C₁₋₃alkil ili fenil;(b) -C(O)R³, pri čemu R³ je fenil, po izboru supstituiran sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkila, halo i -CF₃; furanila ili tiofenila;(c) -C(O)NR⁴R⁵, pri čemu R⁴ je vodik, a R⁵ je fenil, po izboru supstituiran sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkila i halo;(d) -C(O)C(R⁶R⁷)R⁸, pri čemu R⁶ je vodik, a R⁷ je vodik, -OH ili metil; ili R⁶ i R⁷, uzeti zajedno tvore okso ili -(CH₂)₂-; a R⁸ je fenil ili cikloheksil, pri čemu su fenil ili cikloheksil po izboru supstituirani sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkila i halo;(e) -C(O)C(HR⁹)OR¹⁰, pri čemu je R⁹ vodik ili metal, a R¹⁰ je fenil po izboru supstituiran sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkila i halo; te(f) -S(O)₂R¹¹, pri čemu R¹¹ je metil ili fenil, po izboru supstituiran sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između C₁₋₄alkila i halo.

10. Spoj prema patentnom zahtjevu 9, naznačen time, da:

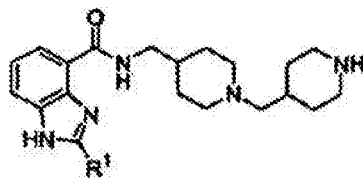
R¹ je izopropil ili tert-butil; i

X je odabran između:

- (a) $-C(O)OR^2$, pri čemu R^2 je metil ili fenil;
- (b) $-C(O)R^3$, pri čemu R^3 je fenil po izboru supstituiran sa 1 ili 2 supstituenta odabrana između metila, kloro, fluoro i $-CF_3$; furan-2-il; ili tiofen-2-il; i
- (c) $-C(O)NR^4R^5$, pri čemu R^4 je vodik, a R^5 je fenil po izboru supstituiran sa 1 fluoro ili kloro.
- 5 11. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, **naznačen time**, da je to spoj odabran između sljedećih spojeva:
 metil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-
 karboksilne kiseline;
 fenil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}-metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-
 karboksilne kiseline;
 10 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2-klorobenzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-ilmetil}
 amid;
 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 ilmetil}amid;
 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(furan-2-karbonil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 15 ilmetil}amid;
 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(tiofen-2-karbonil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 ilmetil}amid;
 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil)benzoilpiperidin-4-ilmetil]
 piperidin-4-ilmetil}amid;
 20 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2-fluoro-fenilkarbamoil)piperidin-4-ilmetil]piperidin-
 4-ilmetil}-amid;
 metil ester 4-(4-{{(2-*tert*-butil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}-metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-
 karboksilne kiseline;
 2-*ferc*-butil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 25 ilmetil}amid;
 2-*ferc*-butil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(3-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 ilmetil}amid;
 2-*ferc*-butil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(4-fluorobenzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 ilmetil}amid; i
 30 njihove farmaceutski prihvatljive soli, solvati ili stereoizomeri.
12. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, **naznačen time**, da je to spoj odabran između sljedećih spojeva:
 metil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-
 karboksilne kiseline;
 metil ester 4-(4-{{(2-*tert*-butil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}-metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-
 35 karboksilne kiseline;
 2-*tert*-butil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina {1-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-
 ilmetil}amid; i
 njihove farmaceutski prihvatljive soli, solvati ili stereoizomeri.
13. Kristalni metil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-
 40 1-karboksilne kiseline ili njegov solvat.
14. Kristalni spoj prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da je to kristalni spoj koji karakterizira obrazac
 rendgenske difrakcije u prašku s dvije ili više vršnih vrijednosti difrakcije za vrijednost 20 odabranih između:
 15.08±0.20, 15.41±0.20, 19.00±0.20, 19.70±0.20 i 23.68±0.20.
15. Kristalni spoj prema patentnom zahtjevu 14, **naznačen time**, da je to kristalni spoj koji karakterizira profil
 45 diferencijalne sken-kalorimetrije s maksimumom endotermičkog toplinskog protoka pri temperaturi u rasponu od
 oko 146°C do oko 148°C.
16. Kristalni spoj prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da je to kristalni spoj koji karakterizira profil
 diferencijalne sken-kalorimetrije s maksimumom endotermičkog toplinskog protoka pri temperaturi u rasponu od
 oko 143°C do oko 145°C.
- 50 17. Kristalni spoj prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da je taj kristalni spoj monohidrat.
18. Kristalni spoj prema patentnom zahtjevu 17, **naznačen time**, da je to kristalni spoj koji karakterizira obrazac
 rendgenske difrakcije u prašku s dvije ili više vršnih vrijednosti difrakcije za vrijednost 20 odabranih između:
 9.14±0.20, 12.41±0.20, 12.74±0.20, 17.75±0.20, 18.47±0.20, 20.63±0.20, 21.13±0.20 i 27.05±0.20.
19. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem od
 55 patentnih zahtjeva 1 do 18 te farmaceutski prihvatljivi nosač.
20. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, **naznačen time**, da se koristi za liječenje.
21. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, **naznačen time**, da se koristi za liječenje poremećaja
 smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta u sisavaca.
22. Spoj za uporabu u liječenju poremećaja smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta u sisavaca prema patentnom
 60 zahtjevu 21, **naznačen time**, da je taj poremećaj odabran između kroničnog zatvora (konstipacije), sindroma
 iritabilnog crijeva s predominantnom konstipacijom, dijabetične i idiopatske gastropareze i funkcionalne dispepsije.

23. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, **naznačen time**, da se koristi za liječenje sindroma iritabilnog crijeva, kroničnog zatvora (konstipacije), funkcionalne dispepsije, odgođenog želučanog pražnjenja, bolesti gastroezofagealnog refluksa, gastropareze, postoperativnog ileusa, pseudo- opstrukcije crijeva ili odgođenog prolaska kroz crijevo izazvanog lijekovima.

5 24. Postupak pripreme spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, **naznačen time**, da se postupak sastoji iz:
(i) reakcije spoja formule (II):



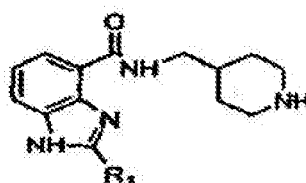
(II)

sa spojem formule (III):



(III)

10 pri čemu je L odlazeća skupina;
(ii) reakcije spoja formule (VIII):



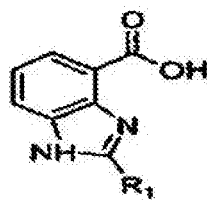
(VIII)

sa spojem formule (XIII):



(XIII)

15 ili
(iii) reakcije spoja formule (VI):



(VI)

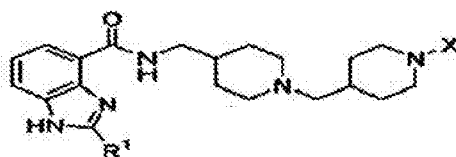
sa spojem formule (XIV):



(XIV)

20 R¹ i X imaju jednako značenje kao u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18.

25. Postupak pripreme spoja formule (I),



(I)

pri čemu:

R¹ je C₃₋₅alkil; a

X je odabran između

25

(b) $-C(O)R^3$, pri čemu R^3 je odabran između:

fenila, po izboru supstituiranog sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C_{1-4} alkila, halo, C_{1-4} alkoksi, $-CF_3$, $-OCF_3$ i $-OCHF_2$,

C_{1-5} alkila,

C_{4-5} cikloalkila i

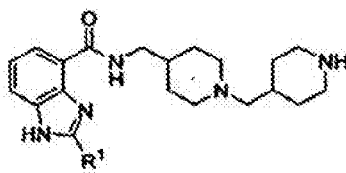
$-(CH_2)_m-A$, pri čemu m je 0 ili 1, a A je odabran između furanila, tiofenila, morfolinila, tetrahidrofuranila, piridinila i naftalenila;

(d) $-C(O)C(R^6R^7)R^8$, pri čemu R^6 je vodik ili C_{1-3} alkil, a R^7 je vodik, $-OH$, C_{1-3} alkil ili okso; ili R^6 i R^7 tvore $-(CH_2)_2-$; a R^8 je fenil ili cikloheksil, gdje su fenil ili cikloheksil po izboru supstituirani sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C_{1-4} alkil, halo, C_{1-4} alkoksi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, i $-CN$; te

(e) $-C(O)C(HR^9)OR^{10}$, pri čemu R^9 je vodik ili C_{1-3} alkil, a R^{10} je fenil po izboru supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta odabrana između C_{1-4} alkil, halo, C_{1-4} alkoksi, $-CF_3$, $-OCF_3$, i $-OCHF_2$;

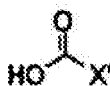
ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, solvata ili stereoisomera, naznačen time, da se taj postupak sastoji od:

reakcije spoja formule (II):



(II)

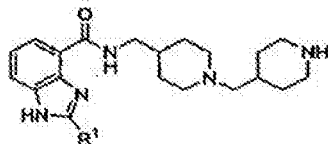
sa spojem formule (IV):



(IV)

pri čemu X' je odabran između R^3 , $C(R^6R^7)R^8$ i $C(HR^9)OR^{10}$, čime se dobiva spoj formule (I) ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, solvat ili stereoisomer.

26. Spoj formule (II):



naznačen time, da R^1 je C_{3-5} alkil,

ili njegova sol, stereoisomer ili zaštićeni derivat.

27. Postupak pripreme kristalnog metil estera 4-(4-{{(2-izopropil-1H; benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline, **naznačen time**, da se taj postupak sastoji:

(a) raspršivanja metil estera 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline u inertnom razrjeđivaču odabranom između acetonitrila, etera, cikloheksana i etil acetata u omjeru od oko 15 mg do 25 mg metil estera 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline na mililitar razrjeđivača, čime se dobiva smjesa; i

(b) isparavanja smjese, čime se dobiva kristalni metil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline.

28. Postupak pripreme kristalnog metil estera 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline, **naznačen time**, da se taj postupak sastoji od:

(a) reakcije metil estera 2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karboksilna kiselina (piperidin-4-ilmetil)amida s metil esterom 4-formilpiperidin-1-karboksilne kiseline u polarnom aprotičnom razrjeđivaču;

(b) dodavanja acetonitrila tijekom destilacije produkta iz koraka (a) kako bi se uklonio polarni aprotični razrjeđivač iz produkta iz koraka (a);

(c) pripreme smjese ostatka destilacije iz koraka (b) u acetonitrilu pri koncentraciji od oko 50 do oko 125 mg metil estera 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline na mililitar acetonitrila pri temperaturi koja je dovoljna za otapanje ostatka; i

(d) hlađenja smjese iz koraka (c) na temperaturi od najviše oko 20°C, čime se dobiva kristalni metil ester 4-(4-{{(2-izopropil-1H-benzoimidazol-4-karbonil)-amino}metil}piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-karboksilne kiseline.