



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20120510 T1

HR P20120510 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)	A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.07.2012.

(21) Broj predmeta: P20120510T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.06.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2008011099
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.12.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08871581.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.12.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009092432
Datum međunarodne objave: 30.07.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2231640 A1
Datum objave europske prijave patenta: 29.09.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2231640 B1
Datum objave europskog patenta: 06.06.2012.

(31) Broj prve prijave: 08001305

(32) Datum podnošenja prve prijave: 24.01.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelj:

Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE
Stefan Bender, Parkstrasse 71a, 64289 Darmstadt, DE
Lars Thore Burgdorf, Gabelsbergerstrasse 21, 60389 Frankfurt am Main, DE
Ulrich Emde, Spitzwegpfad 1, 64291 Darmstadt, DE
Norbert Beier, Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim, DE
Johannes Gleitz, Schuknechtstrasse 52, 64289 Darmstadt, DE
Christine Charon, 1 Chemin de la Justice, 91940 Gometz-le-Chatel, FR

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

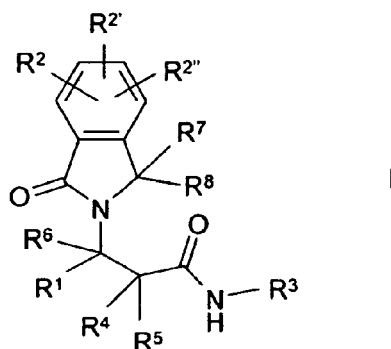
(54) Naziv izuma:

DERIVATI BETA-AMINO KISELINE ZA LIJEČENJE DIJABETESA

HR P20120510 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi formule I



naznačeni time da

R¹ označava Ar ili Het,

R², R^{2'}, R^{2''} označavaju H,

R³ označava Het,

R⁴, R⁵ označavaju H,

R⁶ označava H,

R⁷, R⁸ označavaju H,

R⁹, R¹⁰ označavaju H,

R¹¹ označava H ili A,

A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-10 atoma ugljika, u kojem 1-7 atoma vodika može biti zamijenjeno sa F i/ili Cl,

Ar označava fenil, koji je nesupstituiran ili mono-, di-, tri-, tetra- ili penta- supstituiran sa A, Hal i/ili O(CR⁹R¹⁰)_mR¹¹,

Het označava mono- ili biciklički nezasićeni ili aromatski heterocikal koji ima 1 do 4 atoma N, O i/ili S, koji mogu biti mono-, di- ili tri- supstituirani sa Hal, A i/ili (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

Hal označava F, Cl, Br ili I,

m označava 0, 1, 2, 3 ili 4,

i njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomeri, uključujući njihove smjese u svim omjerima, a isključujući spojeve koji su odabrani iz skupine koju čine

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid,

3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

N-(5-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid,

3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-3-tiofen-2-il-propionamid,

3-(4-Metoksi-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

N-(6-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

3-(4-Metoksi-fenil)-N-(4-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

3-(4-Metoksi-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid,

3-(4-Metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid,

N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid,

3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid.

2. Spojevi prema zahtjevu 1 **naznačeni time da**

Het označava pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirolil, furanil, tienil, tiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oksazolil, benzo[1,3]dioksolil, benzimidazolil, benzo[1,2,5]tiadiazolil, indolil, indazolil, koji mogu biti mono-, di- ili tri- supstituirani sa Hal, A i/ili (CR⁹R¹⁰)_mCOOR¹¹,

i njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomeri, uključujući njihove smjese u svim omjerima.

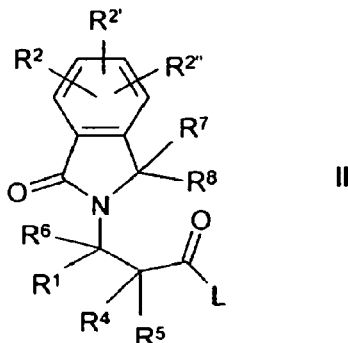
3. Spojevi prema zahtjevu 1 **naznačeni time da** su odabrani iz skupine koju čine

br. naziv i/ili struktura

- "A1" 3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-fenil-N-piridin-2-il-propionamid
 "A2" N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-tiofen-2-il-propionamid
 "A3" 3-Furan-3-il-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid
 "A4" N-(5-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid
 "A5" N-(5-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-tiofen-2-il-propionamid
 "A6" N-(6-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid
 "A7" 3-(4-Fluoro-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "A8" N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid
 "A9" N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-tiofen-2-il-propionamid
 "A10" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamid
 "A11" 3-(4-Fluoro-fenil)-N-(4-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "A12" 3-(4-Fluoro-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid
 "A13" N-(4-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid
 "A14" 3-Benzol[1,2,5]tiadiazote-5-il-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid
 "A15" 3-(4-Fluoro-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "A16" 3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-piridin-3-il-N-piridin-2-il-propionamid
 "A17" 3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-fenil-N-piridin-2-il-propionamid
 "C1" (+)-N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid
 "C2" (-)-N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid
 "C3" N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(2,3-dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C4" (+)-N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C5" (-)-N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C6" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid
 "C7" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C8" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C9" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(4-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C10" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C11" etil ester {2-[3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionilamino]-tiazol-4-il}-octene kiseline
 "C12" 3-(2,3-Dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamid
 "C13" etil ester 2-[3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionilamino]-tiazol-4-karboksilne kiseline
 "C14" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-pirazin-2-il-propionamid
 "C15" N-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C16" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(1-metil-1H-pirazole-3-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C17" N-(1H-Benzimidazole-2-il)-3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C18" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-izoksazol-3-il-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C19" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-pirimidin-4-il-propionamid
 "C20" N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3-trifluorometoksi-fenil)-propionamid
 "C21" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-pirimidin-2-il-propionamid
 "C22" 3-(4-Etoksi-3-metoksi-fenil)-N-(5-metil-izoksazol-3-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid
 "C23" N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(4-etoksi-3-metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid

i njihove farmaceutske upotrebljive soli i stereoizomeri, uključujući njihove smjese u svim omjerima.

4. Postupak za dobivanje spojeva formule I prema zahtjevima 1-3 i farmaceutske upotrebljivih soli i stereoizomera, naznačen time da spoj formule II



gdje

L označava Cl, Br, I ili slobodnu ili reaktivno funkcionalno modificiranu OH skupinu i

R^1 , R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 i R^8 imaju značenja navedena u zahtjevu 1,

reagira sa spojem formule III



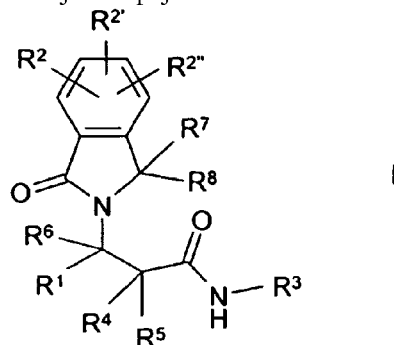
gdje

R^3 ima značenje navedeno u zahtjevu 1,

i/ili

baza ili kiselina formule I se pretvara u jednu od njegovih soli.

5. Lijekovi **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj formule I



gdje

R^1 označava Ar ili Het,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ označavaju H,

R^3 označava Het,

R^4 , R^5 označavaju H,

R^6 označava H,

R^7 , R^8 označavaju H,

R^9 , R^{10} označavaju H,

R^{11} označava H ili A,

A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-10 atoma ugljika, u kojem 1-7 atoma vodika može biti zamijenjeno sa F i/ili Cl,

Ar označava fenil, koji je nesupstituiran ili mono-, di-, tri-, tetra- ili penta- supstituiran sa A, Hal i/ili $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$,

Het označava

mono- ili biciklički nezasićeni ili aromatski heterocikal koji ima 1 do 4 atoma N, O i/ili S, koji mogu biti mono-, di- ili tri- supstituirani sa Hal, A i/ili $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$,

Hal označava F, Cl, Br ili I,

m označava 0, 1, 2, 3 ili 4,

i/ili njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomeri, uključujući njihove smjese u svim omjerima, te proizvoljno pomoćne tvari i/ili adjuvante.

6. Lijekovi prema zahtjevu 5, **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj formule I, u kojima

Het označava pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirolil, furanil, tienil, tiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oksazolil, izoksazolil, benzo[1,3]dioksolil, benzimidazolil, benzo[1,2,5]tiadiazolil, indolil, indazolil, koji mogu biti mono-, di- ili tri- supstituirani sa Hal, A i/ili $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$,

i/ili njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomeri, uključujući njihove smjese u svim omjerima, te proizvoljno pomoćne tvari i/ili adjuvante.

7. Lijekovi prema zahtjevu 5, **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj prema zahtjevu 3 ili jedan spoj koji je odabran iz skupine koju čine

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B1"),

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B2"),

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid ("B3"),

3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B4"),

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B5"),

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B6"),

N-(5-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B7"),

N-(5-Kloro-piridin-2-il)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B8"),

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B9"),

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-p-tolil-propionamid ("B10"),

3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-3-tiofen-2-il-propionamid ("B11"),

3-(4-Metoksi-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B12"),
 N-(6-Metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B13"),
 3-(4-Metoksi-fenil)-N-(4-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B14"),
 3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-N-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B15"),
 3-(4-Metoksi-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionamid ("B16"),
 3-(4-Metoksi-fenil)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-piridin-2-il-propionamid ("B17"),
 N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-(1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B18"),
 3-(1-Okso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-N-tiazol-2-il-3-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-propionamid ("B19").

8. Uporaba spojeva prema zahtjevu 5-7, i njihovih farmaceutski upotrebljivih soli i stereoizomera, uključujući njihove smjese u svim omjerima, **naznačena time** da je za dobivanje lijeka za liječenje bolesti ili stanja, gdje je bolest ili stanje dijabetes koji je ovisan o inzulinu, dijabetes koji nije ovisan o inzulinu, pretilost, neuropatija i/ili nefropatija.
9. Lijekovi **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj prema zahtjevu 5-7 i/ili njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomere, uključujući njihove smjese u svim omjerima, te barem jedan dodatni aktivni sastojak lijeka.
10. Kit (komplet) naznačen time da sadrži odvojena pakiranja
 - a) učinkovite količine spoja prema zahtjevu 5 do 7 i/ili njihove farmaceutski upotrebljive soli i stereoizomere, uključujući njihove smjese u svim omjerima, te
 - b) učinkovite količine dodatnog aktivnog sastojka lijeka.