



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20120033 T1

HR P20120033 T1

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

(51) MKP:

C07D 209/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.02.2012.

(21) Broj predmeta: P20120033T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.01.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2006042690
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.10.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06836773.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.10.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007056021
Datum međunarodne objave: 18.05.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1943219 A2
Datum objave europske prijave patenta: 16.07.2008.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1943219 B1
Datum objave europskog patenta: 26.10.2011.

(31) Broj prve prijave: 734030 P
747174 P
823344 P
553946

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.11.2005.
12.05.2006.
23.08.2006.
27.10.2006.

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

(73) Nositelj patenta:

Panmira Pharmaceuticals, LLC, 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego, 92121 CA, US

(72) Izumitelji:

John H. Hutchinson, 5948 Via Zurita, La Jolla, 92037 CA, US
Petpiboon Peppi Prasit, 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego, 92121 CA, US
Mark Moran, 55 Orinda View Road, Orinda, 94563 CA, US
Jillian F. Evans, 12770 Eastridge Court, San Diego, 92131 CA, US
Brian Andrew Stearns, 3339 32nd Street, San Diego, 92104 CA, US
Jeffrey Roger Roppe, 32182 Camono Guarda, Temecula, 92592 CA, US
Yiwei Li, 1540 Sloan Way, Lower Gwynedd, 19002 PA, US
Jasmine Eleanor Zunic, 14650 Via Fiesta, 3M, San Diego, 92127 CA, US
Jeannie M. Arruda, 3611 Florida Street, No.4, San Diego, 92104 CA, US
Nicholas Simon Stock, 7087 Camino DeGrazia, No. 150, San Diego, 92111 CA, US
Mustapha Haddach, 14744 Via Mantova, San Diego, 92127 CA, US

(74) Zastupnik:

Mraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, US

(54) Naziv izuma:

INHIBITORI 5-LIPOKSIGENAZA-AKTIVIRAJUĆEG PROTEINA (FLAP)

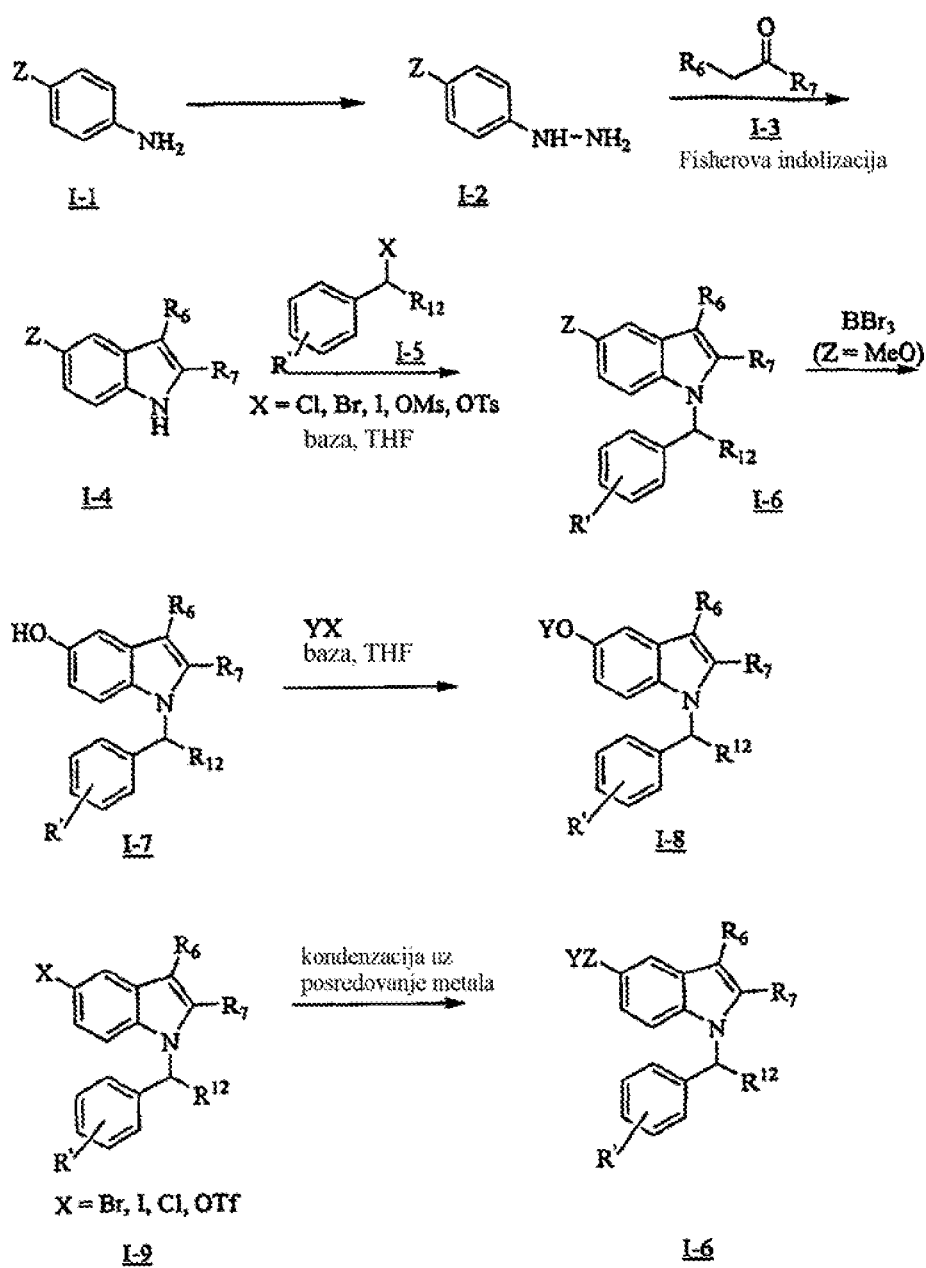
HR P20120033 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Spoj, **naznačen time** što je 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoksipiridin-3-il)benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetoksi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionska kiselina, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat.
2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoksipiridin-3-il)benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetoksi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionska kiselina, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol.
- 10 3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što je 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoksipiridin-3-il)benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetoksi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionska kiselina.
4. Farmaceutski prihvatljiva sol 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoksipiridin-3-il)benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetoksi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionske kiseline u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačena time** što je adicijska sol kiseline.
- 15 5. Farmaceutski prihvatljiva sol u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačena time** što je se bira između hidroklorida, hidrobromida, sulfata, nitrata, fosfata, metafosfata, acetata, propionata, heksanoata, ciklopentanpropionata, glikolata, piruvat, laktata, malonata, sukcinata, malata, maleata, fumarata, *p*-toluensulfonata, tartarata, trifluoroacetata, citrata, benzoata, 3-(4-hidroksibenzoil)benzoata, cinamata, mandelata, arilsulfonata, metansulfonata, etansulfonata, 1,2-etandisulfonata, 2-hidroksietansulfonata, benzensulfonata, 2-naftalensulfonata, 4-metilbiciklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboksilata, glukohptonata, 4,4'-metilenbis(3-hidroksi-2-en-1-karboksilata), 3-fenilpropionata, trimetilacetata, *tert*-butilacetata, lauril-sulfata, glukonata, glutamata, hidroksinaftoata, salicilata, stearata i mukonata.
- 20 6. Farmaceutski prihvatljiva sol 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoksipiridin-3-il)benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetoksi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionske kiseline u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačena time** što je adicijska sol baze.
7. Farmaceutski prihvatljiva sol u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačena time** što je se bira između amonijeve soli, natrijeve soli, kalijeve soli, kalcijeve soli, magnezijeve soli, sol organske baze bira se između dicikloheksilaminske soli, *N*-metil-D-glukaminske soli i tris(hidroksimetil)metilaminske soli, a soli s aminokiselinama bira se između argininske soli i lizinske soli.
- 30 8. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži djelotvornu količinu spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivog *N*-oksida ili farmaceutski prihvatljivog solvata, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
9. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time** što je namijenjen oralnoj primjeni.
- 35 10. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi kao medikament.
11. Upotreba spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivog *N*-oksida ili farmaceutski prihvatljivog solvata, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za liječenje upale kod sisavca.
- 40 12. Upotreba spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivog *N*-oksida ili farmaceutski prihvatljivog solvata, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za liječenje bolesti dišnog sustava kod sisavca.
13. Upotreba spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivog *N*-oksida ili farmaceutski prihvatljivog solvata, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za liječenje kardiovaskularne bolesti kod sisavca.
- 45 14. Upotreba spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutski prihvatljivog *N*-oksida ili farmaceutski prihvatljivog solvata, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za liječenje poremećaja CNS-a kod sisavca.
15. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju upale kod sisavca.
- 50 16. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju bolesti dišnog sustava kod sisavca.
- 55 17. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time** što je bolest dišnog sustava astma.
18. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time** što je bolest dišnog sustava rinitis.
- 60 19. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutski prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti.

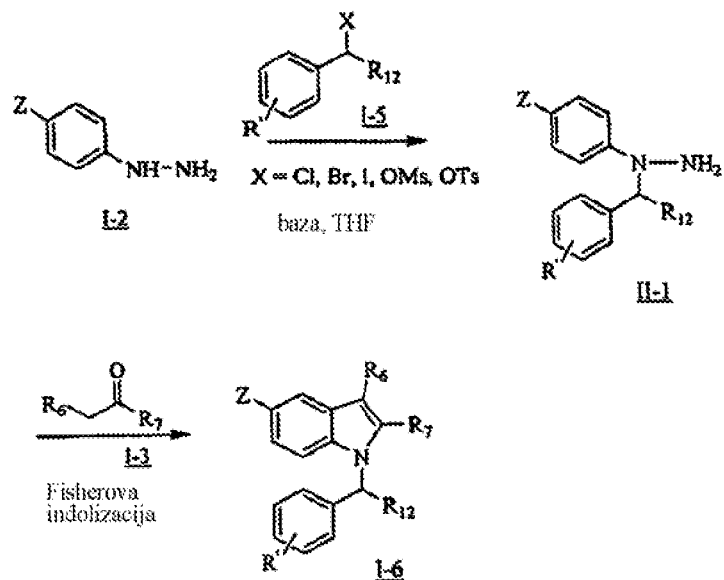
20. Spoj, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju kardiovaskularne bolesti kod sisavca.
- 5 21. Spoj, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju poremećaja CNS-a kod sisavca.
22. Spoj, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačen time** što poremećaj je CNS-a periferna neuropatija odnosno neuropatska bol.
- 10 23. Spoj, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju reumatoidnog artritisa ili osteoartritisa kod sisavca.
24. Spoj, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, namijenjen upotrebi u skladu s bilo koji od patentnih zahtjeva 15 do 23, **naznačen time** što je sisavac čovjek.
- 15 25. Fiksna kombinacija, **naznačena time** što sadrži spoj, ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7 i dodatno sredstvo.
26. Nefiksna kombinacija, **naznačena time** što sadrži spoj, ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol, farmaceutske prihvatljiv *N*-oksid ili farmaceutske prihvatljivi solvat, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7 i dodatno sredstvo.
- 20 27. Fiksna ili nefiksna kombinacija, u skladu s patentnim zahtjevom 25 ili patentnim zahtjevom 26, **naznačena time** što je dodatno sredstvo protuupalno sredstvo.
28. Fiksna ili nefiksna kombinacija, u skladu s patentnim zahtjevom 25 ili patentnim zahtjevom 26, **naznačena time** što je dodatno sredstvo antagonist receptora CysLT1.
- 25 29. Fiksna ili nefiksna kombinacija, u skladu s patentnim zahtjevom 28, **naznačena time** što se antagonist receptora CysLT1 bira između zafirlukasta, montelukasta i pranlukasta.

Shema I

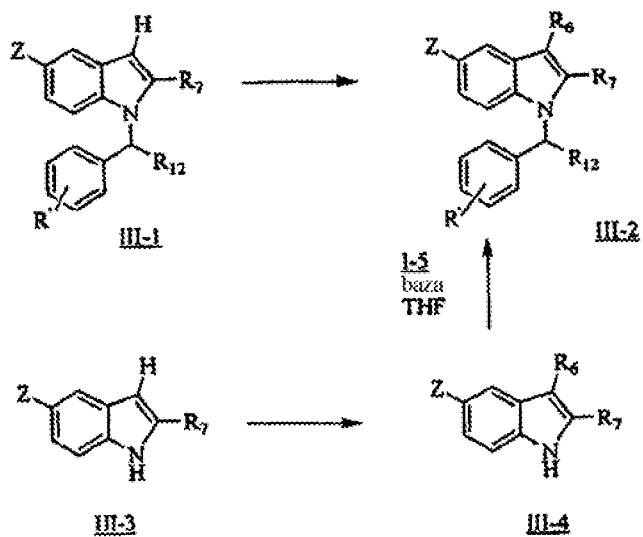


Slika 1

Shema II

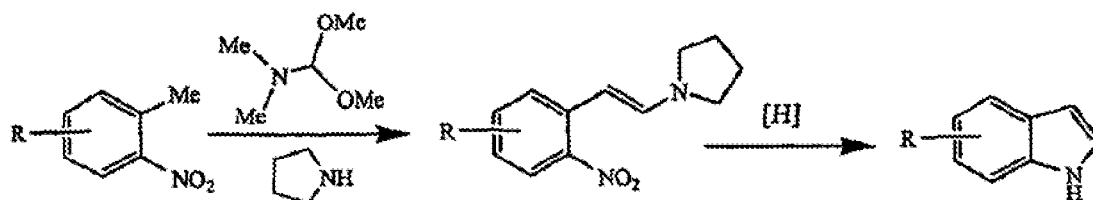


Shema III

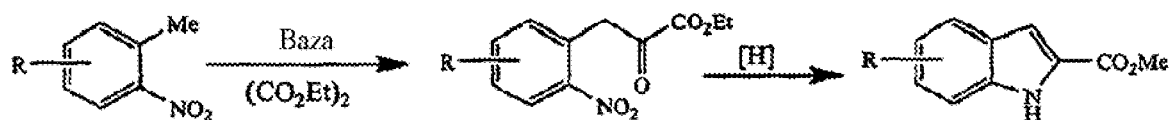


Slika 2

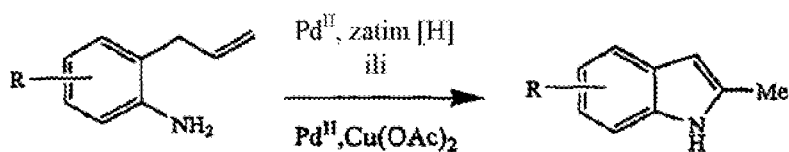
Sinteza indola po Batcho-Leimgruberu



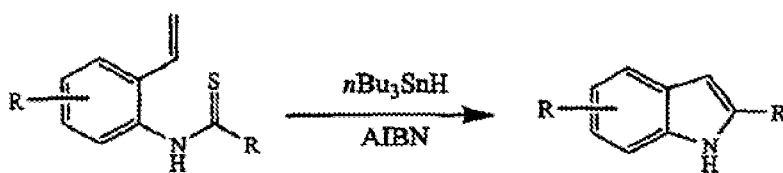
Sinteza indola po Reissertu



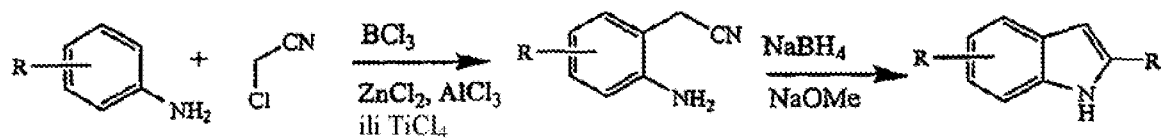
Sinteza indola po Hegedusu



Sinteza indola po Fukuyami

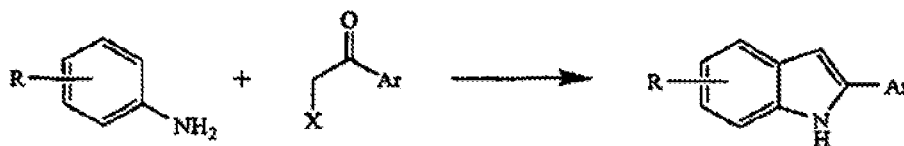


Sinteza indola po Sugawai

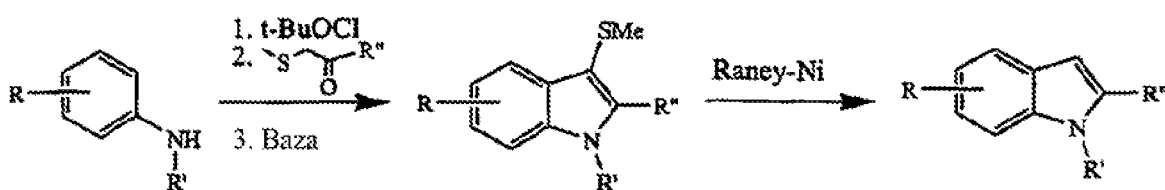


Slika 3

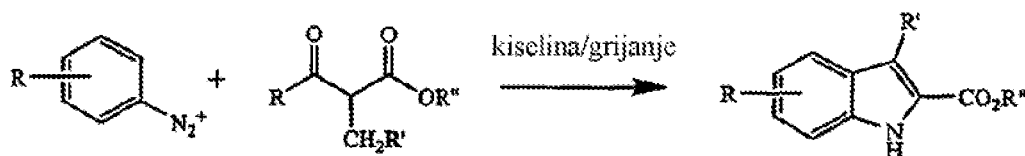
Sinteza indola po Bischleru



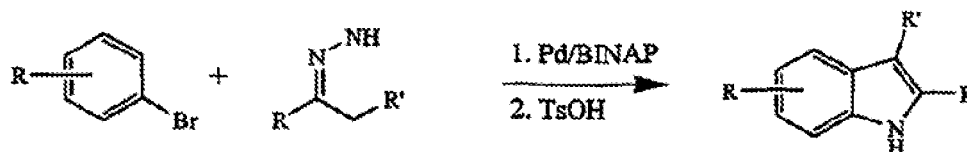
Sinteza indola po Gasmanu



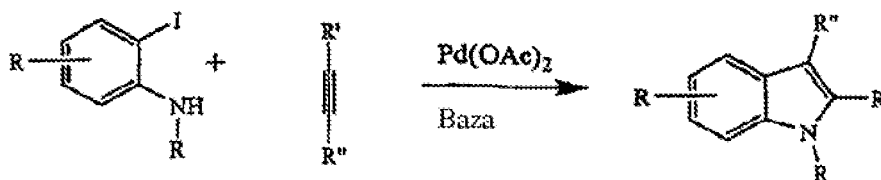
Sinteza indola po Japp-Klingemannu



Sinteza indola po Buchwaldu

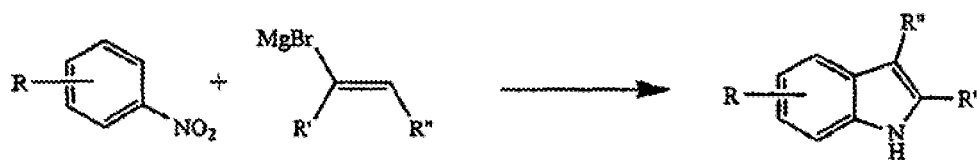


Sinteza indola po Larocku

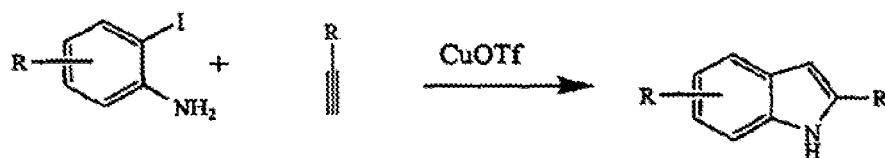


Slika 4

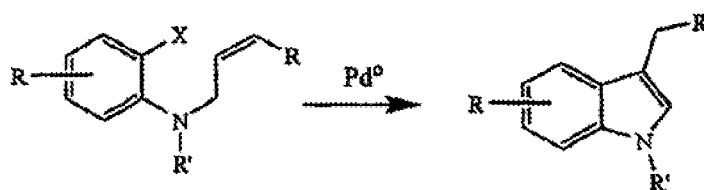
Sinteza indola po Bartoliju



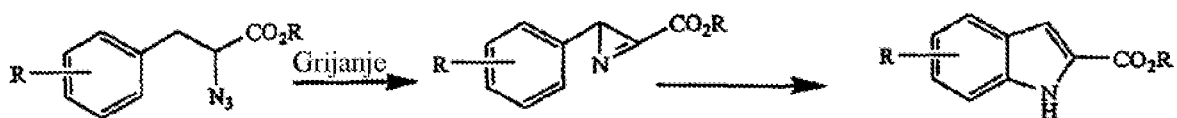
Sinteza indola po Castru



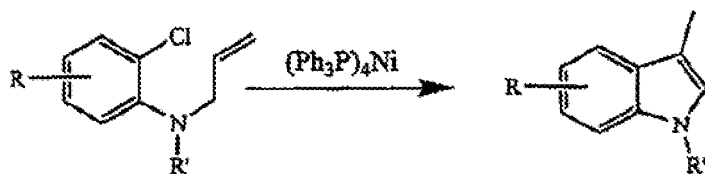
Sinteza indola po Hecku



Sinteza indola po Hemetsbergeru

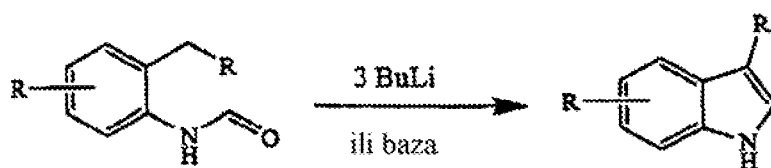


Sinteza indola po Mori-Banu

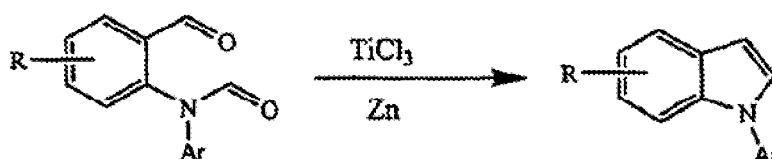


Slika 5

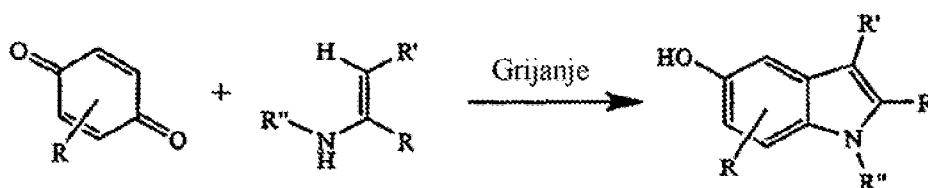
Sinteza indola po Madelungu



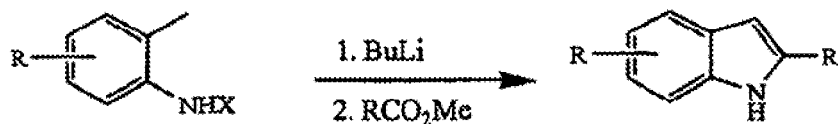
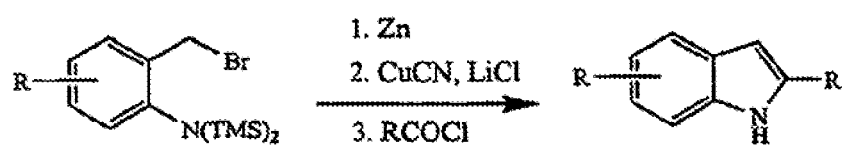
Sinteza indola po McMurrayu



Sinteza indola po Nenitzescu



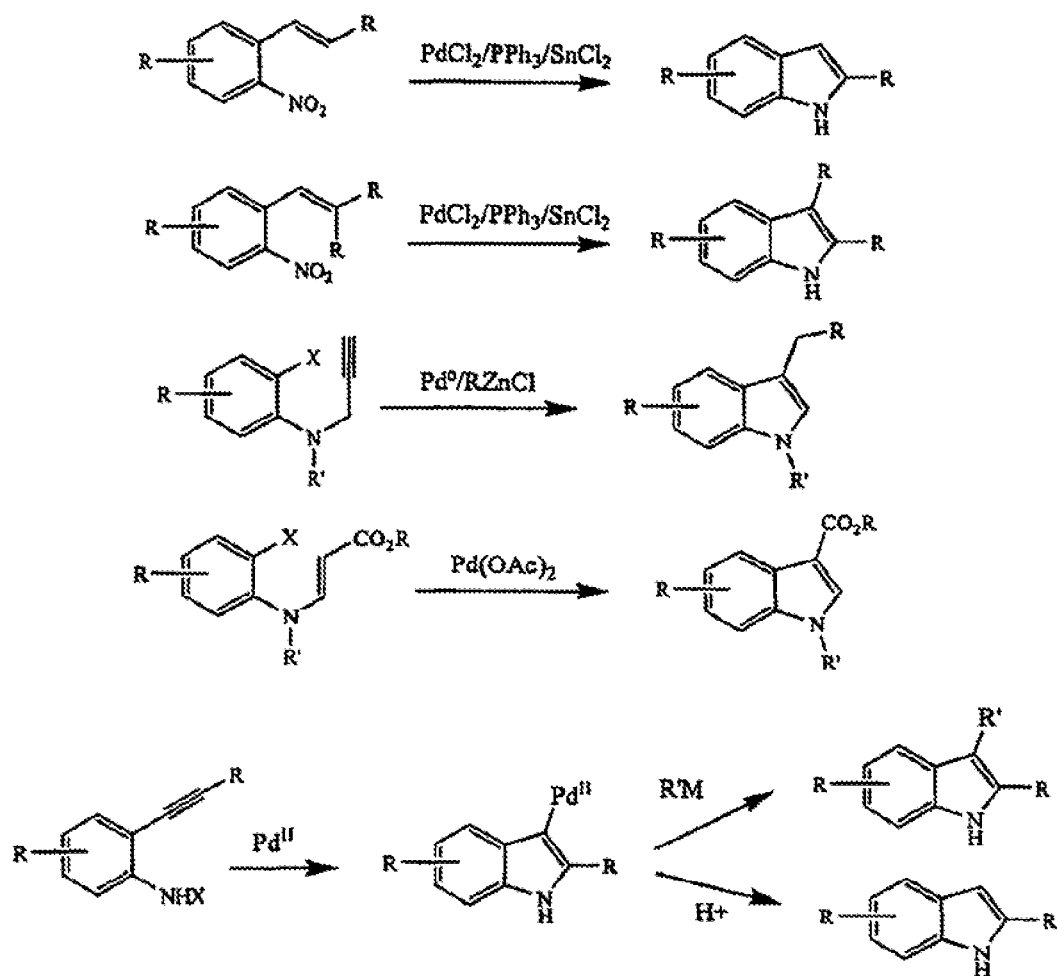
Druge sinteze



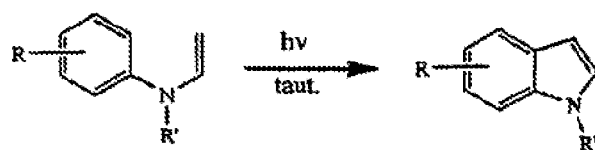
X = TMS, Boc

Slika 6

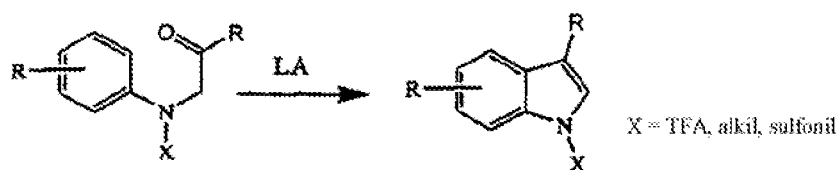
Upotreba paladija



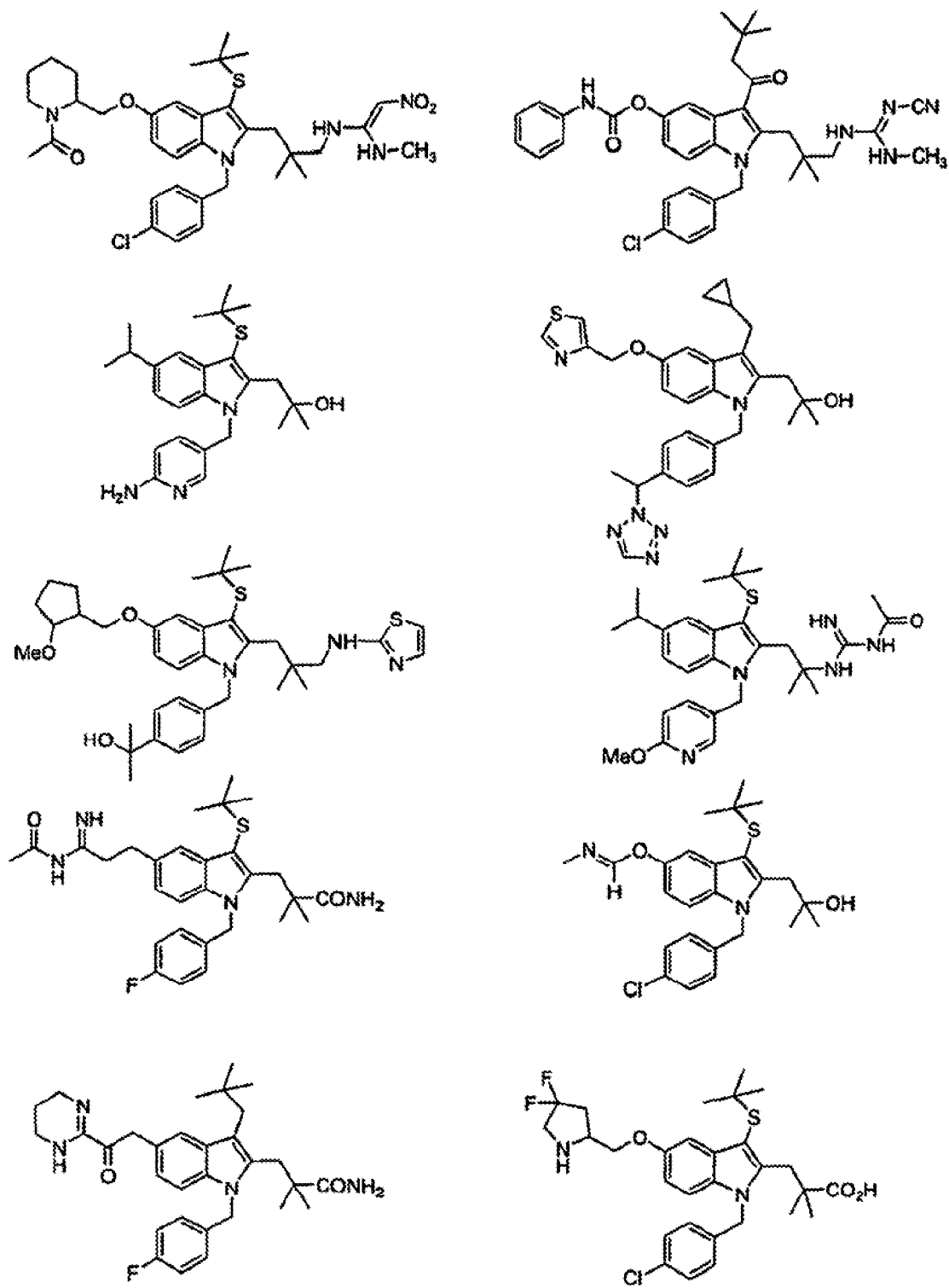
Fotokemijska reakcija



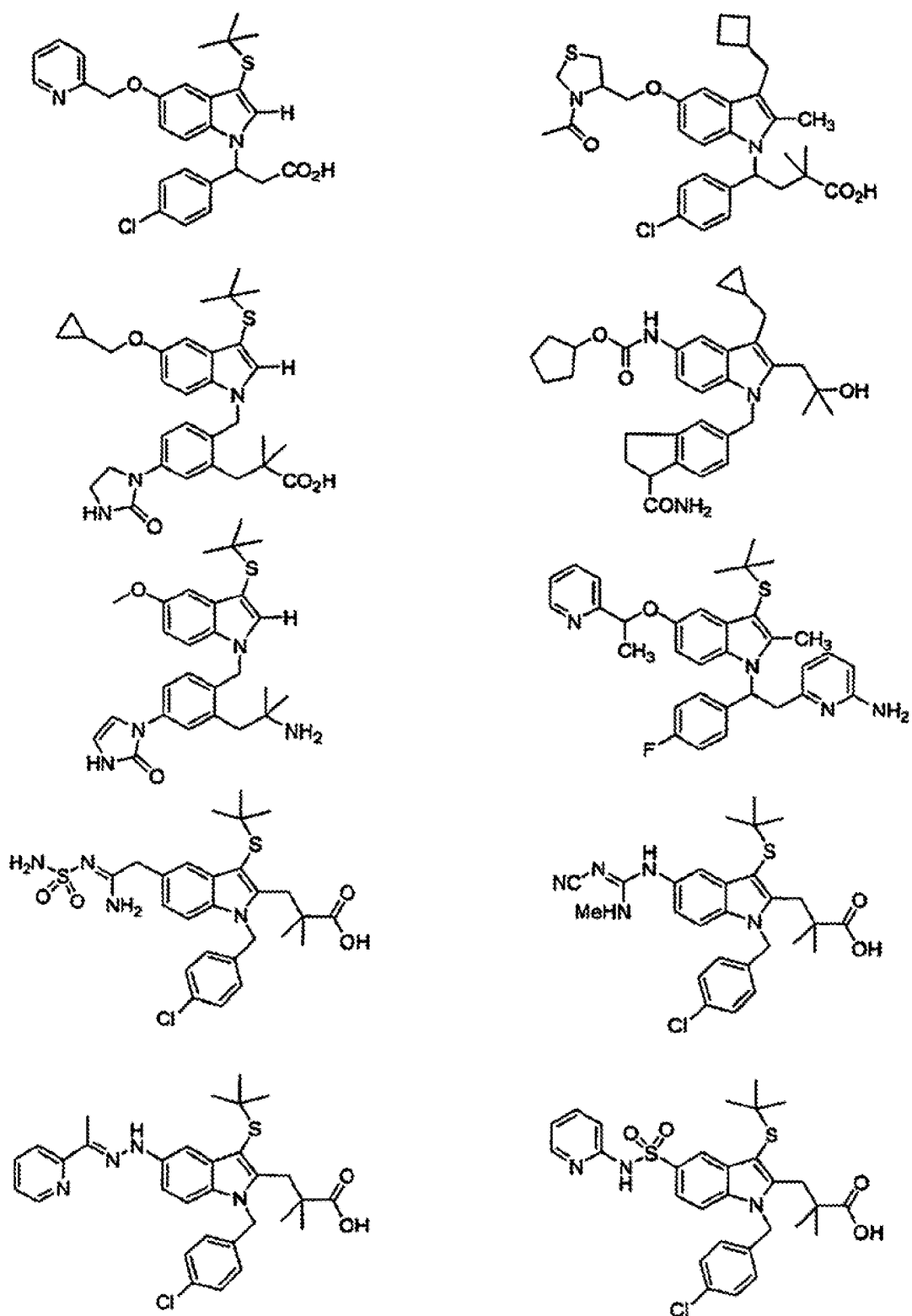
Kiselinski katalizirana ciklizacija



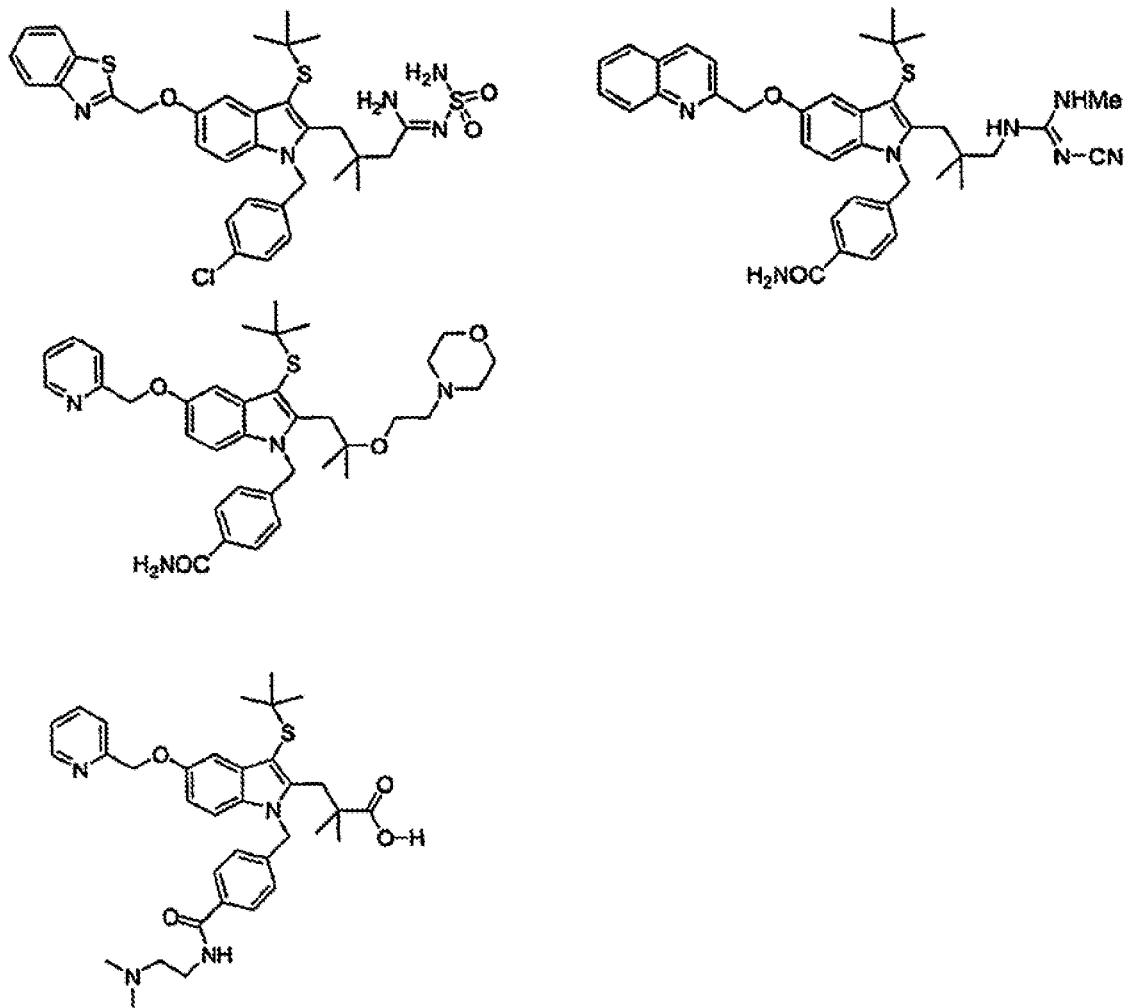
Slika 7



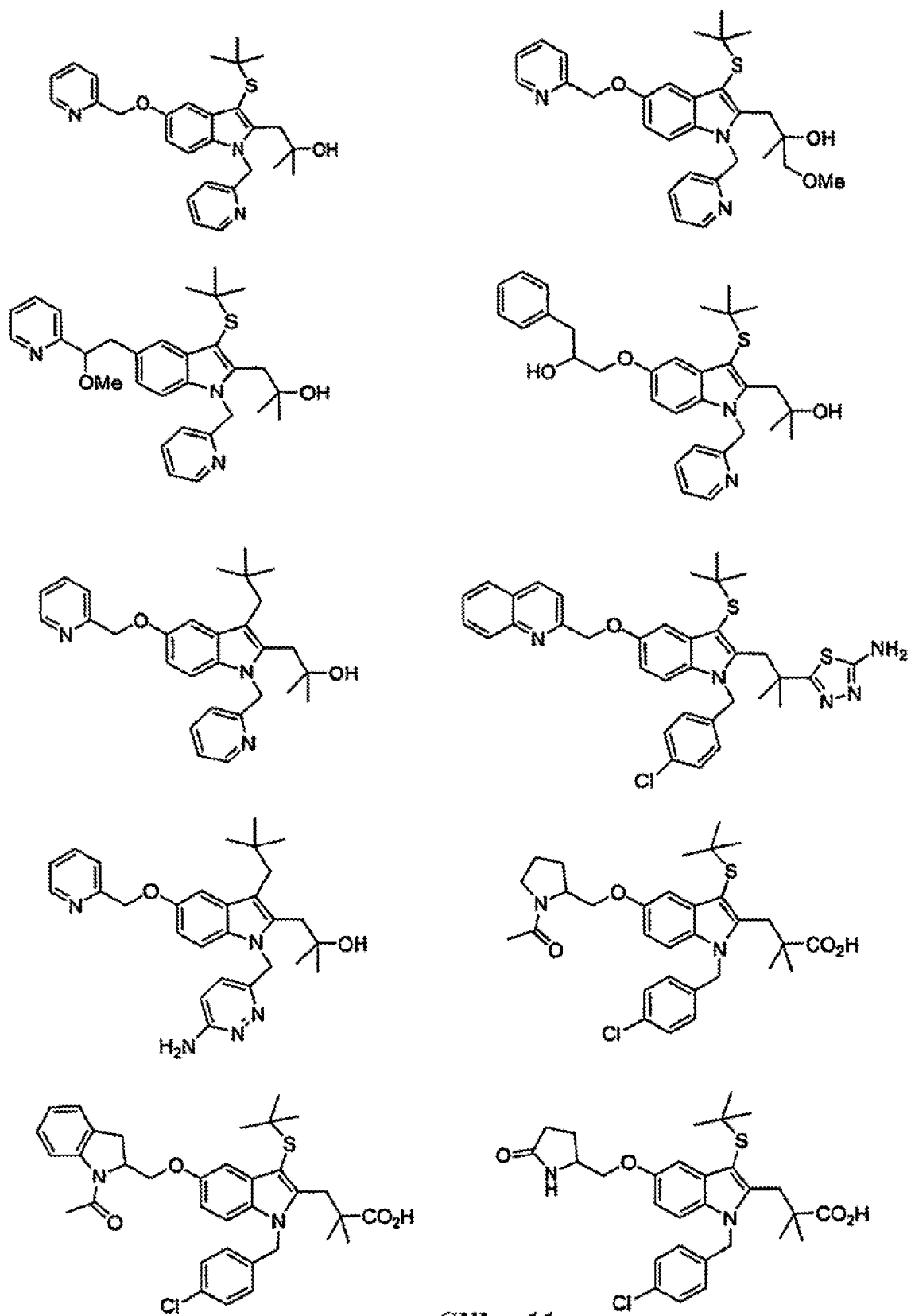
Slika 8



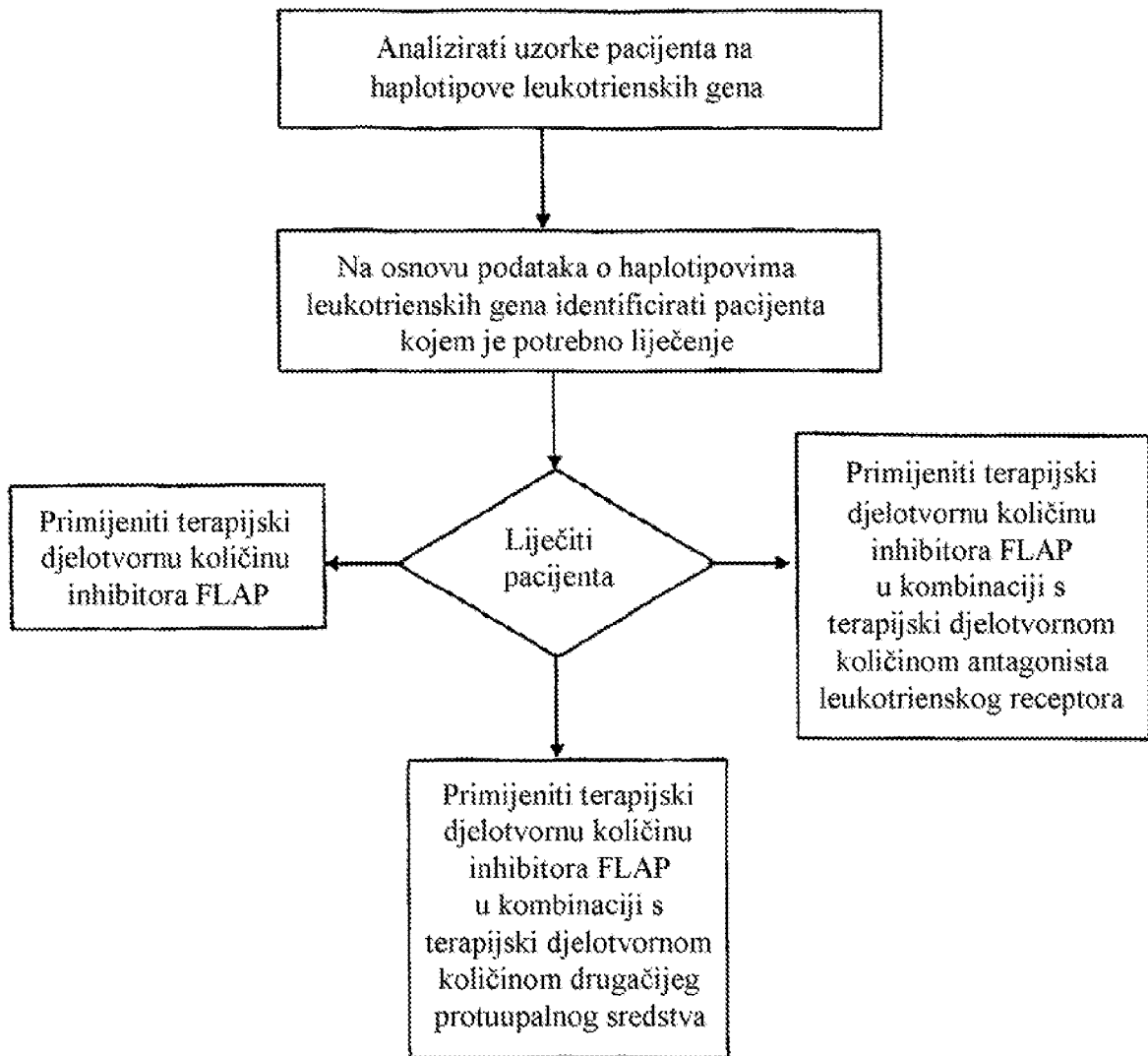
Slika 9



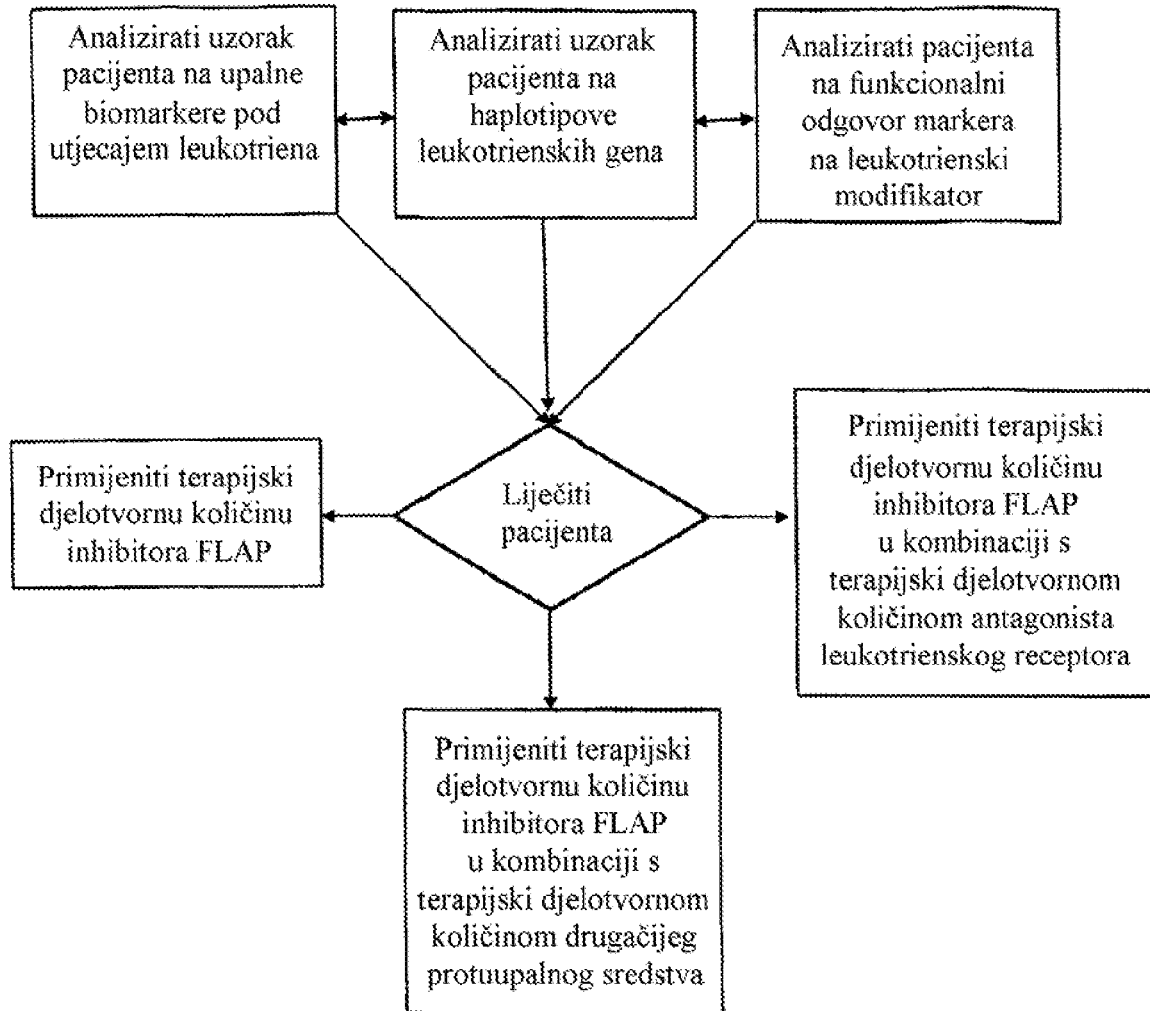
Slika 10



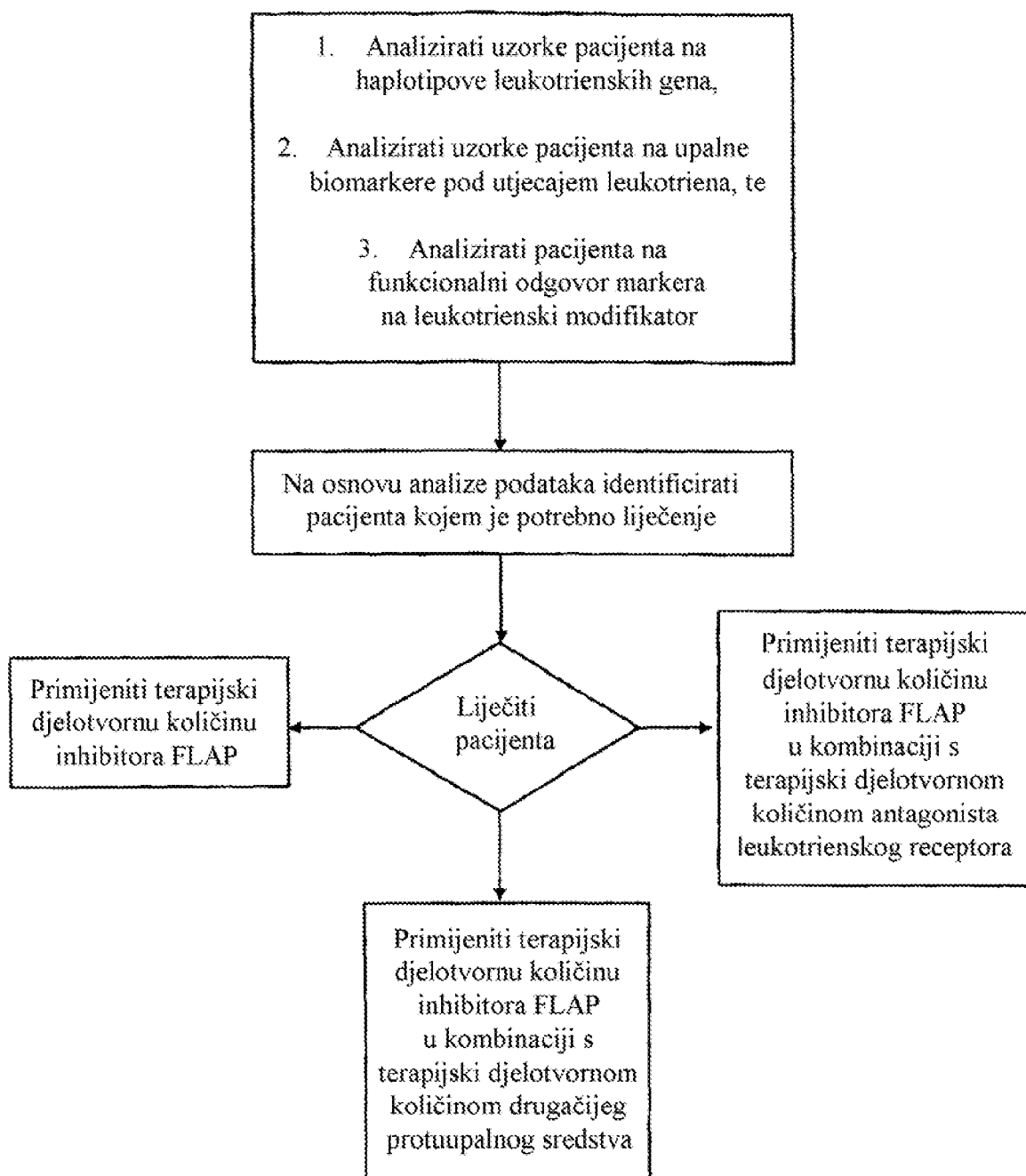
Slika 11



Slika 12



Slika 13



Slika 14