



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20180141 T1



HR P20180141 T1

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

(51) MKP:

C07D 217/02 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.03.2018.

(21) Broj predmeta: P20180141T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 25.01.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR2015050415
Datum podnošenja međunarodne prijave: 20.02.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15709289.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 20.02.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015124877
Datum međunarodne objave: 27.08.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3107900 A1
Datum objave europske prijave patenta: 28.12.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3107900 B1
Datum objave europskog patenta: 15.11.2017.

(31) Broj prve prijave: 1451389

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.02.2014.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR
Stefano Chimenti, 199 Boulevard Voltaire, 75011 Paris, FR
Christine Courchay, 15 Rue Jean Tassel, 91430 Igny, FR
Aimée Dessinges, Appart. N°478 Boulevard du Général de Gaulle, 92500
Rueil Malmaison, FR
Françoise Gellibert, 7 Chemin de la Croix de Bures, 91440 Bures-sur-
Yvette, FR
Bertrand Goument, 53 Rue du Louvre, 78220 Viroflay, FR
Marc Konnert, Bat E230 Rue Soeur Azélie, 95170 Deuil-la-Barre, FR
Jean-Louis Peglion, 5 Allée des Bégonias, 78110 Le Vésinet, FR
Christophe Poitevin, 100 Rue de Charonne, 75011 Paris, FR
Jean-Paul Vilaine, 21 Rue des Vallées, 92290 Chatenay Malabry, FR
Nicole Villeneuve, 60 Rue de la Chapelle, 92500 Rueil Malmaison, FR

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

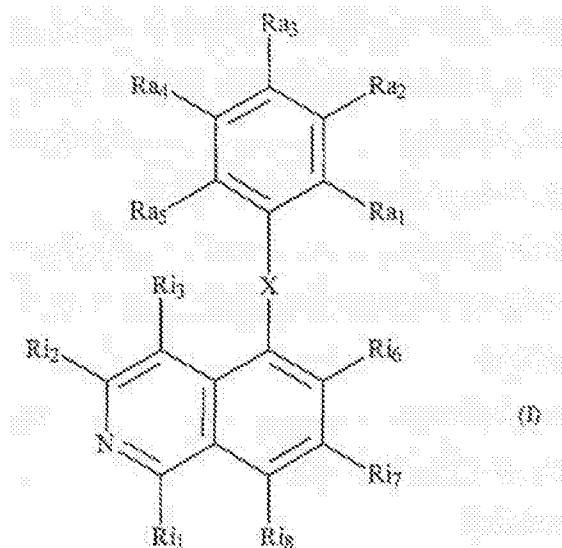
(54) Naziv izuma:

5-BENZILIZOKINOLINSKI DERIVATI ZA LIJEČENJE SRČANOŽILNIH BOLESTI

HR P20180141 T1

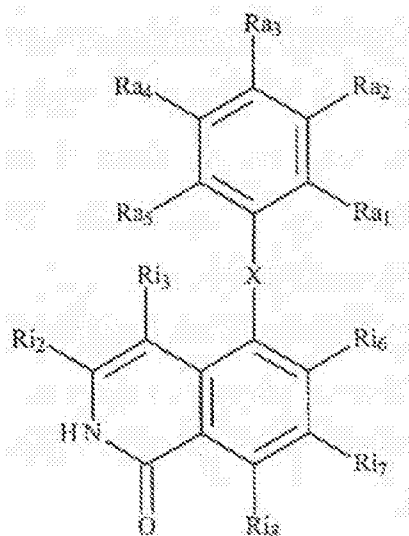
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I):



naznačen time, da:

- X predstavlja skupinu -C(=O), -CH(OH)- ili -CH₂-,
 - Ri₁ predstavlja atom vodika ili hidroksilnu skupinu,
- pri čemu se podrazumijeva da spoj formule (I) gdje Ri₁, predstavlja hidroksilnu skupinu, može biti predstavljen sljedećim tautomeričkim oblikom:



- Ri₂ i Ri₃, od kojih svaki može biti isti ili različit, svaki predstavlja atom vodika, (C₁-C₆)alkilnu skupinu ili atom halogena,
- Ri₆, Ri₇ i Ri₈, koji može biti isti ili različit, svaki predstavlja atom vodika ili atom halogena,
- Ra₁ i Ra₅, koji može biti isti ili različit, svaki predstavlja atom vodika ili atom halogena, -O(C₁-C₆)alkilnu skupinu ili (C₁-C₆)alkilnu skupinu,
- Ra₂ predstavlja atom vodika ili halogena, hidroksilnu skupinu, -O(C₁-C₆)alkilnu skupinu, -(C₁-C₆)alkilnu skupinu, heterocikl koji ima od 3 do 7 članova prstena a sadrži dušik ili skupinu -O-(CH₂)_m-NR'R",
- Ra₃ predstavlja atom vodika, -O(C₁-C₆)alkilnu skupinu, -(C₁-C₆)alkilnu skupinu, heterocikl koji ima od 3 do 7 članova prstena a sadrži dušik ili skupinu -Cry₁Ry₂NH(Ry₃),
- Ra₄ predstavlja atom vodika ili halogena, -O(C₁-C₆)alkilnu skupinu, -(C₁-C₆)alkilnu skupinu ili skupinu -Cry₁Ry₂NH(Ry₃), pri čemu se podrazumijeva da:

- Ra₁, Ra₂, Ra₃, Ra₄ i Ra₅ ne mogu istovremeno predstavljati vodikov atom,
- Ra₃ i Ra₄ ne mogu istovremeno predstavljati skupinu -Cry₁Ry₂NH(Ry₃),
- Ra₁ i Ra₂ mogu zajedno s atomima ugljika koji ih nose tvoriti heterocikl koji ima od 4 do 7 članova prstena odabranog od tetrahidrofurana, 1,4-dioksana, tetrahidropirana, tetrahidro-2H-piran-4-amina i 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina i

• Ra_2 i Ra_3 mogu zajedno s atomima ugljika koji ih nose tvoriti prsten ugljikovodika koji ima od 4 do 7 članova prstena koji je odabran od ciklopentana, ciklopentanamina, N-ciklopentilglicinamida i 1-metilciklopentanamina,

- m je cijeli broj čija je vrijednost fiksirana na 1, 2 ili 3,

- R' i R'' , koji mogu biti isti ili različiti, svaki predstavljaju $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu ili zajedno s dušikovim atomom koji ih nosi tvore heterocikl koji ima od 3 do 7 članova prstena,

- Ry_1 predstavlja atom vodika, $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu, $-CH_2$ -cikloheksilnu skupinu ili 3-metoksifenilnu skupinu,

- Ry_2 predstavlja atom vodika ili $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu,

- Ry_3 predstavlja:

• atom vodika,

• skupinu $-C(=O)-CHRy_4-NHRy_5$ gdje Ry_4 predstavlja atom vodika ili (C_1-C_6) alkilnu skupinu i Ry_5 predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu ili

• $a-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu koja se može supstituirati hidroksilnom skupinom, $-O(C_1-C_3)$ alkilnom skupinom, cikloheksilnom skupinom ili metilsulfonilnom skupinom,

ili Ry_1 i Ry_2 zajedno s ugljikovim atomom koji ih nosi tvore skupinu ciklopropana, ciklobutana ili tetrahidropirana, ili Ry_2 i Ry_3 zajedno s ugljikovim i dušikovim atomima koji ih nose tvore, naime, skupinu pirolidina ili piperidina, njihove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

2. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da X predstavlja skupinu $-C(=O)$, njegove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

3. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da Ri_1 , predstavlja hidroksilnu skupinu, pri čemu je poznato da rečeni spoj može biti predstavljen u njegovom tautomeričkom obliku, optičkim izomerima, gdje postoje i njegovim adicijskim s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

4. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da Ri_2 , Ri_6 , Ri_7 i Ri_8 svaki predstavlja atom vodika, njegove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

5. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da Ra_1 i Ra_5 svaki predstavlja atom fluora, njegove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

6. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da Ra_3 , ili Ra_4 predstavlja skupinu $-Cry_1Ry_2NH(Ry_3)$, njegove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

7. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačen time**, da:

- Ry_1 predstavlja atom vodika ili $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu,

- Ry_2 predstavlja $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu,

- Ry_3 predstavlja atom vodika, njegove optičke izomere, gdje postoje i njihove adicijske soli s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

8. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da:

- X predstavlja skupinu $-C(=O)-$,

- Ri_1 , predstavlja atom vodika ili hidroksilnu skupinu,

- Ri_2 , Ri_6 , Ri_7 i Ri_8 svaki predstavlja atom vodika i Ri_3 predstavlja atom vodika ili (C_1-C_6) alkilnu skupinu,

- Ra_1 i Ra_5 , koji može biti isti ili različit, svaki predstavlja atom vodika ili fluora ili (C_1-C_6) alkilnu skupinu,

- Ra_2 predstavlja atom vodika ili $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu,

- Ra_3 predstavlja atom vodika, skupinu piperidina ili skupinu $-Cry_1Ry_2NH(Ry_3)$,

- Ra_4 predstavlja atom vodika ili skupinu $-Cry_1Ry_2NH(Ry_3)$, pri čemu se podrazumijeva da Ra_3 i Ra_4 ne mogu istovremeno predstavljati skupinu $-Cry_1Ry_2NH(Ry_3)$ te da:

• kada Ra_3 predstavlja skupinu $-Cry_1Ry_2NH(Ry_3)$, Ra_1 i Ra_2 zajedno s atomima ugljika koji ih nose mogu tvoriti skupinu tetrahydrofurana, 1,4-dioksana ili tetrahidropirana ili

• kada Ra_3 predstavlja atom atom vodika, Ra_1 i Ra_2 zajedno s atomima ugljika koji ih nose mogu tvoriti skupinu tetrahydro-2H-piran-4-amina ili 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)mctanamina ili

• Ra_2 i Ra_3 zajedno s atomima ugljika koji ih nose mogu tvoriti skupinu ciklopentanamina ili 1-metilciklopentanamina,

- Ry_1 predstavlja atom vodika, $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu ili $-CH_2$ -cikloheksilnu skupinu,

- Ry_2 predstavlja atom vodika ili $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu,

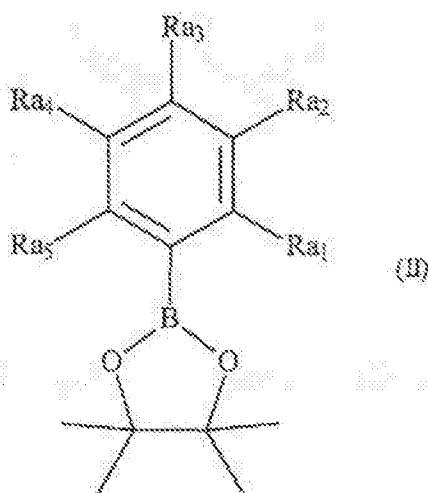
- Ry_3 predstavlja atom vodika ili $-(C_1-C_6)$ alkilnu skupinu koji može biti supstituiran hidroksilnom skupinom, njihovim optičkim izomerima, gdje postoje i njihovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.

9. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, daje odabran od:

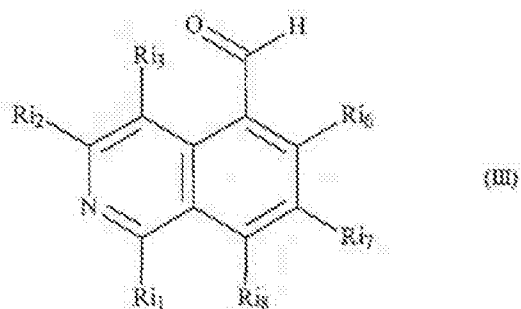
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorfenil](izokinolin-5-il)mctanonom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,

- [4-((1R)-1-aminoetil)-2,6-difluorfenil](izokinolin-5-il)mctanonom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,

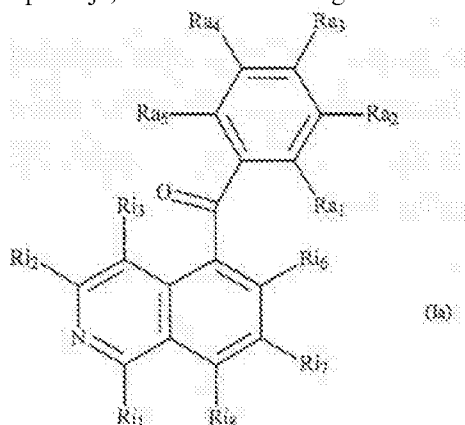
- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorfenil](1-hidroksiizokinolin-5-il)metanonom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 1-[3,5-difluoro-4-(izokinolin-5-ilmetil)fenil]etanaminom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorfenil}((izokinolin-5-il)metanolom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorfenil](izokinolin-5-il)metanonom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoksibenzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-kromen-8-il}karbonil)izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroksietil)amino]etil}benzil)izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzil]-4-metilizokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[3-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)karbonil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[(3R)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]karbonil}izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il}karbonil)izokinolin-1(2H)-onom i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-[4-(1-amino-2-cikloheksiletil)-2,6-difluorobenzil]izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih,
 - 5-([4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-kromen-8-il]karbonil)izokinolin-1(2H)-onom i njegovim optičkim izomerima i njegovim adicijskim solima s farmaceutski prihvatljivom kiselinom i hidratima istih.
10. Postupak za sintezu spojeva formule (Ia), posebice u slučajevima spojeva formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 gdje X predstavlja skupinu -C(=O), **naznačen time**, da su spojevi formule (Ia) dobiveni počevši od spoja formule (II):



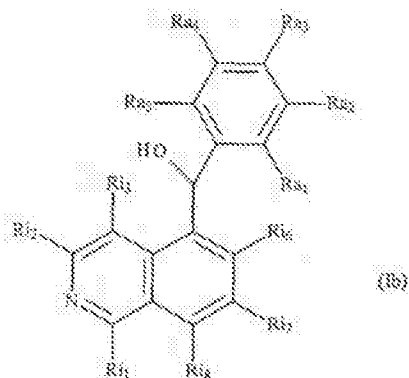
koji se izlaže reakciji spajanja sa spojem formule (III):



u nazočnosti katalizatora rodija ili paladija, fosfma i lužine u organskom otapalu kako bi se dobio spoj formule (Ia):

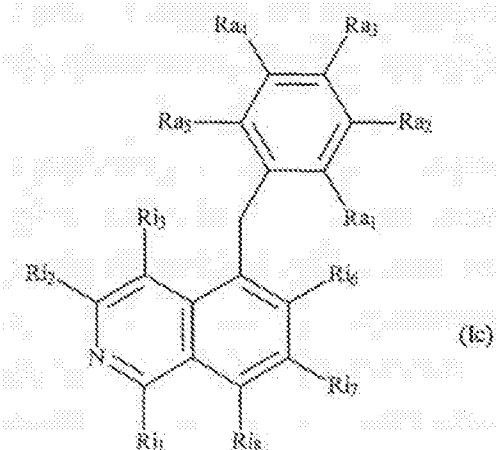


11. Postupak za sintezu spojeva formule (Ib), posebnih slučajeva spojeva formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 gdje X predstavlja skupinu -CH(OH)-:



naznačen time, da su spojevi formule (Ib) dobiveni počevši od spojeva formule (Ia) u skladu s patentnim zahtjevom 10, uz pomoć redukcijske reakcije u nazočnosti natrijevog tetra-borohidrida.

12. Postupak za sintezu spojeva formule (Ic), posebnih slučajeva spojeva formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 gdje X predstavlja skupinu -CH₂-:



naznačen time, da su spojevi formule (Ic) dobiveni počevši od spojeva formule (Ib) u skladu s patentnim zahtjevom 11, uz pomoć redukcijske reakcije u nazočnosti trifluoroctene kiseline i trietilsilana.

13. Farmaceutski pripravak koji kao djelatni sastojak sadrži spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time**, da je u kombinaciji s jednim ili više inertnih, ne-toksičnih, farmaceutski prihvatljivih ekscipijensa ili nosača.
14. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time**, da je za uporabu u liječenju ili sprječavanju patoloških stanja koji su posljedica aktiviranja RhoA/ROCK puta i fosforilacije lakog lanca miozina.
15. Farmaceutski pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time**, da se koristi u liječenju ili sprječavanju sistemske arterijske hipertenzije, plućne arterijske hipertenzije, angine, infarkta miokarda, restenoze postangioplastike, aortalnog aneurizma, okluzije perifernih arterija, ateroskleroze, srčane fibroze i zatajenja srca.
16. Farmaceutski pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačen time**, da se koristi u liječenju ili sprječavanju sistemske arterijske hipertenzije.
17. Farmaceutski pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time**, se koristi u liječenju ili sprječavanju glaukoma i patologije rožnice.
18. Farmaceutski pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time**, da se koristi u liječenju ili sprječavanju erektilne disfunkcije, opstruktivne plućne bolesti, post-radijacijske crijevne fibroze, sistemske kožne skleroze, plućne fibroze povezane s plućnom arterijskom hipertenzijom, bolesti jetre, fibroze bubrega i glomerularne skleroze, dijabetesa, hiperglikemije, inzulinske rezistancije, dijabetičke nefropatije koja je izazvana ili nije izazvana hipertenzijom, bolesti tromboze, grčenja arterija mozga koje dovodi do moždane ishemije.