(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20110529 T1

HR P20110529 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 295/18 (2006.01)
C07D 317/34 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.08.2011.

(21) Broj predmeta: P20110529T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 13.07.2011.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2006050480
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.01.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06707864.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.01.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2006079653
Datum međunarodne objave: 03.08.2006.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1844032 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.10.2007.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1844032 B1
Datum objave europskog patenta: 13.07.2011.

(31) Broj prve prijave: 05100646
648931 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 31.01.2005.
01.02.2005.

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

(73) Nositelj patenta: **Merck Serono SA, Centre Industriel, 1267 Coinsins, Vaud, CH**

(72) Izumitelji: **Dominique Swinnen, 65 Allee du Clos Romance, 74160 Beaumont, FR**
Jerome Gonzalez, 28, rue du Chablais, 74100 Annemasse, FR

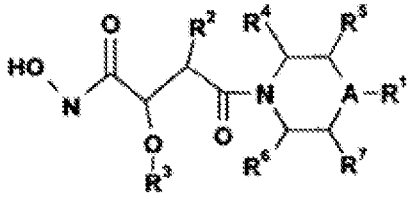
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI N-HIDROKSIAMIDA I NJIHOVA UPOTREBA**

HR P20110529 T1

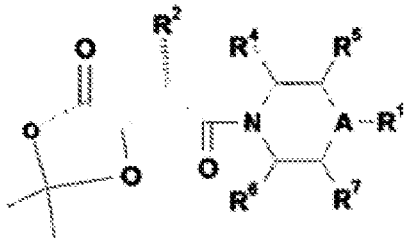
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Derivat N-hidroksiamida prema formuli (I),



naznačen time da
A je odabran od –C(B)- i N;
B je H ili B tvori vezu sa bilo R^5 ili R^7;
R^1 je odabran od H, C_1-C_6 alkila, C_2-C_6 alkenila, C_2-C_6 alkinila, C_3-C_8-cikloalkila, heterocikloalkila, arila, heteroarila, C_3-C_8-cikloalkil C_1-C_6 alkila, heterocikloalkil C_1-C_6 alkila, heteroaril C_1-C_6 alkila, amino i alkoksi;
R^2 je H;
R^3 je odabran od H, C_1-C_6 alkila, C_2-C_6 alkenila i C_2-C_6 alkinila;
R^4, R^5 , R^6 i R^7 su nezavisno odabrani od H, C_1-C_6 alkila, C_2-C_6 alkenila, C_2-C_6 alkinila; ili R^4 i R^7 zajedno tvore -CH_2- vezu;
kao i njegovi optički aktivni oblici kao enantiomeri, diastereomeri i njegovi oblici racemata, kao i njegove farmaceutski prihvatljive soli.

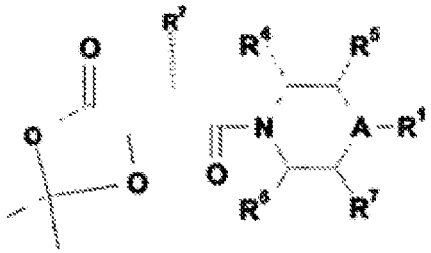
2. Derivat N-hidroksiamida prema zahtjevu 1 **naznačen time** da je R^1 odabran od arila i heteroarila.
3. Derivat N-hidroksiamida prema zahtjevima 1 ili 2 **naznačen time** da je R^1 fenil.
4. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da R^3 je H.
5. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da R^5, R^6 i R^7 su H.
6. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da R^4 je odabran od H i metila.
7. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da A je N.
8. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da R^1 je fenil; R^2, R^3, R^5, R^6 i R^7 su H; R^4 je odabran od H i metila; A je N.
9. Derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva **naznačen time** da je odabran iz slijedeće skupine:
(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-l-il]-N,2-dihidroksi-4-oksobutanamida;
(2S)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-l-il]-N,2-dihidroksi-4-oksobutanamida;
(2S)-N,2-dihidroksi-4-{(2R)-2-metil-[4-(trifluorometoksi)fenil]piperazin-1-il}-4-oksobutanamida;
(2S)-4-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-l-il]-N,2-dihidroksi-4-oksobutanamida.
10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9 **naznačen time** da je za upotrebu kao lijek.
11. Upotreba spoja prema zahtjevima 1 do 9 kao i izomera i njihovih mješavina **naznačena time** da je za pripremu lijeka za profilaksu i/ili liječenje upalnih bolesti, neurodegenerativnih bolesti, kardiovaskularnih bolesti, kapi, raka, preranog porođaja, endometrioze, fibroze i respiratornih poremećaja.
12. Upotreba prema zahtjevu 11 **naznačena time** da su navedene bolesti odabrane od upalne bolesti crijeva, multiple skleroze i reumatoidnog artritisa.
13. Upotreba prema zahtjevu 11 **naznačena time** da su navedene bolesti odabrane od astme, emfizema i kronične opstruktivne plućne bolesti.
14. Upotreba prema zahtjevu 11 **naznačena time** da su navedene bolesti odabrane od plućne fibroze, fibroze gušterače i fibroze jetre.
15. Upotreba derivata N-hidroksiamida prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9 **naznačena time** da je za dobivanje farmaceutske formulacije za modulaciju metaloproteinaza.
16. Upotreba prema zahtjevu 15 **naznačena time** da su metaloproteinaze odabrane od MMP-9, MMP-2 i MMP-12.
17. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži barem jedan derivat N-hidroksiamida prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9 i njegov farmaceutski prihvatljivi nosač, razrjeđivač ili pomoćnu tvar.
18. Postupak za dobivanje derivata N-hidroksiamida, prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** da sadrži korak reakcije spoja prema formuli (IV) sa derivatom H^2NO-R^8:



(IV)

pri čemu A, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7 su kako je definirano u prethodnim zahtjevima i R^8 je odabran od H i zaštitne skupine odabrane od t-butila, benzila, trialkilsilila, tetrahidropiranila.

19. Postupak prema zahtjevu 18 **naznačen time** da nadalje sadrži korak uklanjanja zaštite.
20. Spoj prema Formuli (IV):



(IV)

naznačen time da A, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 i R^7 su kako je definirano u prethodnim zahtjevima.

21. Spoj prema zahtjevu 20 **naznačen time** da je odabran iz slijedeće skupine:
(5R)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-l-il]-2-oksoetil}-2,2-dimetil-l,3-dioksolan-4-on;
(5S)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-l-il]-2-oksoetil}-2,2-dimetil-l,3-dioksolan-4-on;
(5S)-2,2-dimetil-5-[2-((2R)-2-metil-4-{4-[(trilluorometil)oksi]fenil}piperazin-1-il)-2-oksoetil]-l,3-dioksolan-4-on;
(5S)-5-{2-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-l-il]-2-oksoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-on.