

(19)



Octrooi Centrum
Nederland

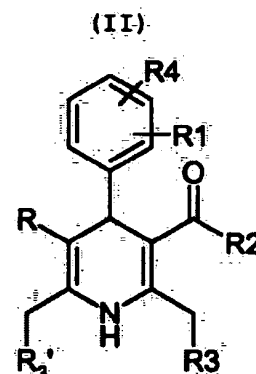
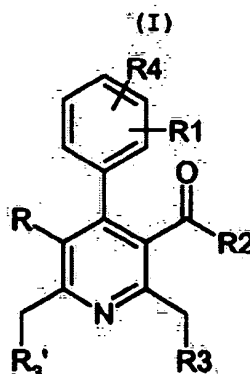
(11)

1028569(12) **C OCTROOI**²⁰(21) Aanvraag om octrooi: **1028569**

(51) Int.Cl.:

A61K31/37 (2006.01)**A61P31/12** (2006.01)(22) Ingediend: **18.03.2005****A61K31/4433** (2006.01)(41) Ingeschreven:
20.09.2006 I.E. 2006/11(73) Octrooihouder(s):
Rademaker Holding B.V. te Onstwedde.(47) Dagtekening:
20.09.2006(72) Uitvinder(s):
Geert Jan Sterk te Utrecht.
Bernardus Rademaker te Onstwedde.(45) Uitgegeven:
01.11.2006 I.E. 2006/11(74) Gemachtigde:
B.S.F. Altenburg te 4100 AB Culemborg.(54) **Toepassing van een coumarine-groep omvattende derivaten voor de bereiding van een antiviraal middel, alsmede kattenvoer.**

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de toepassing van een coumarine-groep-omvattende 1, 4-dihydropyridine-5- carbonzuuresterderivaten en pyridine-5-carbonzuuresterderivaten met de algemene formule (I) of (II) voor de bereiding van een geneesmiddel tegen het kattenvirus Feline Infectious Peritonitis Syndrome (veroorzaakt door FIPV). Het belang van een doelmatig middel tegen FIPV is groot aangezien er geen doelmatige behandeling bekend is. De uitvinding heeft ook betrekking op kattenvoer.



NL C 1028569

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Toepassing van een coumarine-groep omvattende derivaten voor de bereiding van een antiviraal middel, alsmede kattenvoer

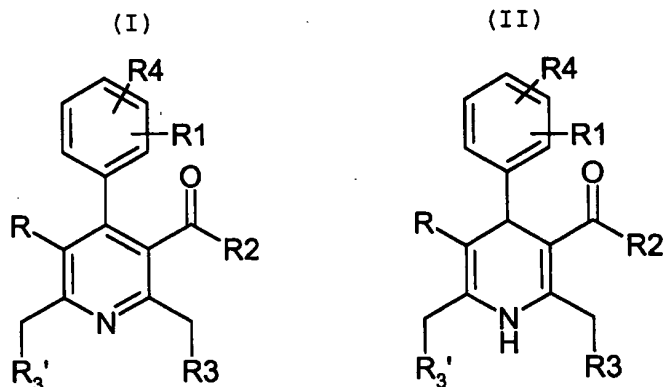
De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de toepassing van
5 een coumarine-groep omvattende 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten en pyridine-5-carbonzuuresterderivaten voor de bereiding van een antiviraal middel.

De toepassing van een coumarine-groep omvattende 1,4-
10 dihydropyridine-5-carbonzuurester-derivaten als antivirale middelen is bekend uit de Internationale octrooiaanvraag WO 01/14370 (Rephar-tox B.V.). De virusaandoeningen kunnen dergelijke virusaandoeningen zijn veroorzaakt door:

- 1 Adenovirus type 2
- 15 2 Cocksackie virus B4
- 3 Cytomegalovirus (AD-169 stam; Davis stam)
- 4 Herpes simplex virus 1 (KOS; F; McIntyre; TK-B2006;
TK-VMW1837; TK-Cheng C158/77; TK-Field C137/101)
- 5 Herpes simplex virus-2 (G; 196; Lyons)
- 20 6 HIV-1
- 7 HIV-2
- 8 Influenza virus A
- 9 Influenza virus B
- 10 Parainfluenza-3 virus
- 25 11 Polio virus-1
- 12 Reovirus
- 13 Respiratory syncytial virus
- 14 Semliki forest virus
- 15 Sindbis virus
- 30 16 Vaccinia virus
- 17 Varicella zoster virus (TK+ OKA stam; TK+ YS stam;
TK- 07/1 stam; TK- YS/R stam;
- 18 Vesicular stomatitis virus.

De onderhavige uitvinding beoogt een nieuwe toepassing te ver-
35 schaffen.

Derhalve heeft de onderhavige uitvinding betrekking op de toepassing van een coumarine-groep omvattende verbindingen met de algemene formule (I) of (II)



5 waarbij

R waterstof, CN, NO₂ of een -COOR'-groep, waarbij R' een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkylgroep is, voorstelt;

R1 een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft of waterstof, fluor, chloor, broom, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of
 10 vertakte (C₁₋₆) alkoxy, benzyloxy, cyano, nitro, carbonzuur, al dan niet veresterd met een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkanol, carboxamide voorstelt;

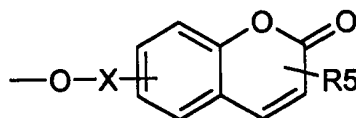
R2 OH, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy voorstelt of een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft met uitzondering van water-
 15 stof;

R3, R3' onafhankelijk van elkaar H voorstellen of onafhankelijk van elkaar een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 hebben;

R4 H of een coumarinyl-groep met formule III voorstelt

20

(III)



25

waarbij

X een enkele binding voorstelt, -(CH₂)_n-O-, of -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_k-O, waarbij n uiteenloopt van 1 tot 6, m en k elk groter of gelijk zijn aan 1 en de som van m en k kleiner of gelijk is aan 4; en

Y fenyleen, (C₃₋₈) cycloalkyleen, of een met 1 of 2 (C₁₋₂) alkylgroepen gesubstitueerd koolstofatoom voorstelt;

5 R5 waterstof, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy, halogeen, nitro, hydroxyl, of amino voorstelt;

waarbij geldt dat alkyl, alkoxy, alkanol, benzyloxy, fenyleen en cycloalkyleen al dan niet kunnen zijn gesubstitueerd met 1-3 groepen gekozen uit hydroxyl, cyano, amino, halogeen, en nitro;

10 onder de voorwaarde dat ten minste 1 van de groepen R1, R2, R3, R3', en R4 is gekozen uit, optioneel gesubstitueerde, coumarin-4-yl en coumarin-7-yl,

alsmede het N-oxide, stereoisomeren en/of additiezouten ervan met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur of base

15 voor de bereiding van een geneesmiddel voor het voorkomen en/of behandelen van Feline Infectious Peritonitis Syndrome.

Opgemerkt wordt dat meer dan 1 R1- en R5-groepen aanwezig kunnen zijn.

20 In de onderhavige aanvraag bezit een eventueel aanwezige alkylgroep, alkanolgroep of alkoxygroep bij voorkeur 1 of 2 koolstofatomen. Een alkanol is een met een hydroxylgroep gesubstitueerde alkylgroep.

Onder de term cycloalkyl wordt in de onderhavige aanvraag een cycloalkylgroep verstaan met 3 tot 8 koolstofatomen.

25 Onder halogeen wordt een halogeenatoom verstaan gekozen uit de groep bestaande uit fluor, chloor, broom of jodium, bij voorkeur fluor of chloor.

De grootste groep van de in het vak bekende anti-virale verbindingen omvat de nucleoside-analoga. Een groot nadeel daarvan is dat 30 virusstammen daar in toenemende mate resistentie tegen ontwikkelen. Om deze reden is er een grote behoefte aan nieuwe verbindingen met een anti-virale werking.

Gevonden is dat de verbindingen met de formules (I) en (II), welke geen nucleoside-analoga zijn, uitstekende anti-virale activiteit tegen het ethiologische agens van Feline Infectious Peritonitis Syndrome (Feline Infectious Peritonitis, FIPV) vertonen. Het belang 35 van een doelmatig middel tegen FIPV is groot aangezien er geen doelmatige behandeling bekend is. Voor profylactische behandeling wordt

aanbevolen dit te doen voorafgaande aan stress-volle situaties, zoals sterilisatie/castratie, vaccinatie, en verhuizing en dit bij voorkeur voort te zetten tot de kat weer in zijn oude doen is. Voor bepaalde in het bijzonder voor FIPV gevoelige kattensoorten, zoals Birmees, 5 geniet het de voorkeur deze continue profylactisch te behandelen. Hetzelfde geldt voor katten die reeds aan een andere virale ziekte (Feline leukemia Virus, of Feline Immunodeficiency Virus) lijden waarvan bekend is dat zij een verhoogd risico lopen op FIPV.

10 In de literatuur zijn ook andere coumarinederivaten beschreven met een antivirale activiteit. Zo beschrijft de Internationale octrooiaanvraag WO92/18123 coumarinederivaten en als meest verwante verbindingen alkoxycoumarinederivaten. Van deze verbindingen wordt aangegeven dat ze geschikt zijn voor de remming van de replicatie van retrovirussen.

15 Verbindingen die de voorkeur genieten zijn die waarbij R3 en/of R3' een optioneel gesubstitueerde coumarin-4-yl-groep is.

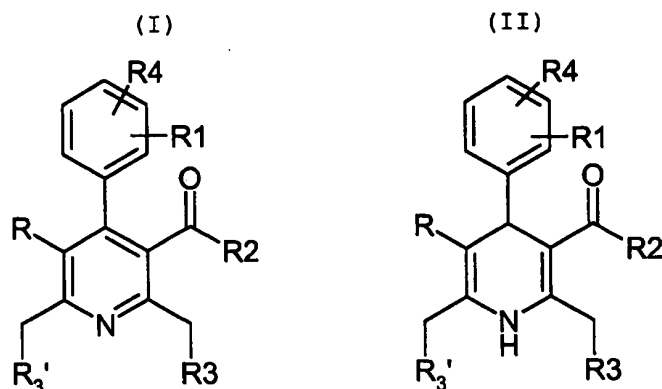
Verder is R2 bij voorkeur een optioneel gesubstitueerde coumarin-7-yl-groep.

Met voordeel is R4 waterstof.

20 Mede vanuit farmacokinetisch oogpunt lijkt de aanwezigheid van 1 coumarinyngroep de voorkeur te genieten.

Een verbinding die voor toepassing in de onderhavige uitvinding de voorkeur geniet is 2-methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur 25 diisopropyl ester (verbinding 48).

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op katten-voer dat een coumarine-groep-omvattende verbinding bevat gekozen uit 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten en pyridine-5-carbonzuuresterderivaten 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuurester- 30 derivaten met de algemene formule (I) of (II)



5 waarbij

R waterstof, CN, NO₂ of een -COOR'-groep, waarbij R' een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkylgroep is, voorstelt;

R1 een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft of waterstof, fluor, chloor, broom, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of
 10 vertakte (C₁₋₆) alkoxy, benzyloxy, cyano, nitro, carbonzuur, al dan niet veresterd met een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkanol, carboxamide voorstelt;

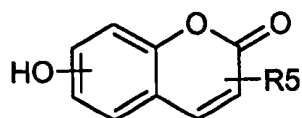
R2 OH, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy voorstelt of een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft met uitzondering van water-
 15 stof;

R3, R3' onafhankelijk van elkaar H voorstellen of onafhankelijk van elkaar een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 hebben;

R4 H of een coumarinyl-groep met formule III voorstelt

20

(III)



waarbij

25

X een enkele binding voorstelt, -(CH₂)_n-O-, of -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_k-O-, waarbij n uiteenloopt van 1 tot 6, m en k elk groter of gelijk zijn aan 1 en de som van m en k kleiner of gelijk is aan 4; en

Y fenyleen, (C₃₋₈) cycloalkyleen, of een met 1 of 2 (C₁₋₂) alkylgroepen gesubstitueerd koolstofatoom voorstelt;

5 R5 waterstof, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy, halogeen, nitro, hydroxyl, of amino voorstelt;

waarbij geldt dat alkyl, alkoxy, alkanol, benzyloxy, fenyleen en cycloalkyleen al dan niet kunnen zijn gesubstitueerd met 1-3 groepen gekozen uit hydroxyl, cyano, amino, halogeen, en nitro;

10 onder de voorwaarde dat ten minste 1 van de groepen R1, R2, R3 en R3', en R4 is gekozen uit, optioneel gesubstitueerde, coumarin-4-yl en coumarin-7-yl,

alsmede het N-oxide, stereoisomeren en/of additie-zouten ervan.

15 Het kattenvoer kan zowel vloeibaar als vast kattenvoer zijn, bijvoorbeeld kattensmelk, nat kattenvoer (zoals blikvoer) en droog kattenvoer (bijvoorbeeld brokjes of snoepjes). Aldus kan het middel op eenvoudige wijze aan de kat worden toegediend.

20 De onderhavige uitvinding zal thans worden toegelicht aan de hand van de volgende uitvoeringsvormen en in vivo experimenten. Uitgangsstoffen zijn hetzij commercieel verkrijgbaar, hetzij analoog aan bekende verbindingen voor de vakman gemakkelijk te bereiden. Bekende uitgangsstoffen zijn beschreven in PCT WO 94/12488.

De uitvinding zal thans worden toegelicht aan de hand van de navolgende voorbeelden.

25

VOORBEELDEN

I) Bereiding van verbindingen

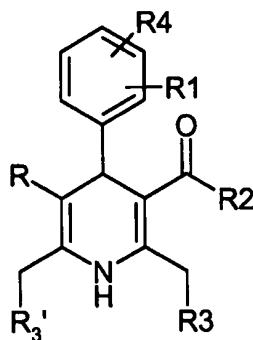
30 De verbindingen werden bereid onder gebruikmaking van de Werkwijzen A tot C zoals beschreven in de Internationale octrooiaanvraag WO 01/14370, en de werkwijzen D en E, zoals hieronder beschreven.

Ia) Werkwijze D

welke de stappen omvat van

- a) het onderwerpen van 2,6-dimethyldihydropyridine-derivaat met de formule

35



waarbij

- 5 R waterstof, CN, NO₂ of een -COOR'-groep, waarbij R' een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkylgroep is, voorstelt;

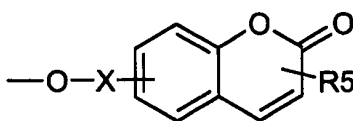
R1 een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft of waterstof, fluor, chloor, broom, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy, benzyloxy, cyano, nitro, carbonzuur, al dan
10 niet veresterd met een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkanol, carboxamide voorstelt;

R2 OH, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy voorstelt of een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft met uitzondering van waterstof;

- 15 R3, R3' waterstof voorstellen;

R4 H of een coumarinyl-groep met formule III voorstelt.

(III)



20

waarbij

- X een enkele binding voorstelt, -(CH₂)_n-O-, of -(CH₂)_m-
Y-(CH₂)_k-O, waarbij n uiteenloopt van 1 tot 6, m en
25 k elk groter of gelijk zijn aan 1 en de som van m en k kleiner of gelijk is aan 4; en
Y fenyleen, (C₃₋₈) cycloalkyleen, of een met 1 of 2
(C₁-C₂) alkylgroepen gesubstitueerd koolstofatoom
voorstelt;

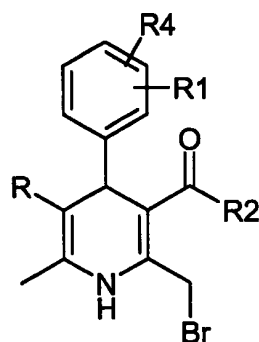
R5 waterstof, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy, halogeen, nitro, hydroxyl, of amino voorstelt;

5 waarbij geldt dat alkyl, alkoxy, alkanol, benzyloxy, fenyleen en cycloalkyleen al dan niet kunnen zijn gesubstitueerd met 1-3 groepen gekozen uit hydroxyl, cyano, amino, halogeen, en nitro;

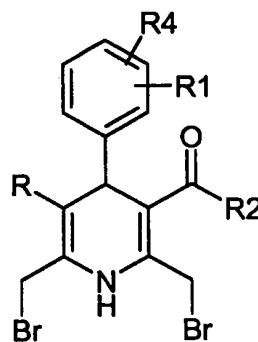
aan een bromering onder oplevering van de bereiding van 2-bromomethyl derivaten en bis-2-bromomethyl-derivaten met de formules

10

(IV)



(V)

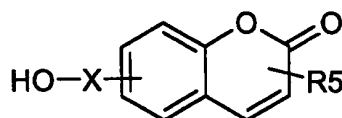


15

waarbij R, R1, R2 en R4 zijn zoals hiervoor gedefinieerd

b) het onderwerpen van het product van stap a) aan een reactie met een hydroxycoumarine corresponderend met de formule (VI)

(VI)



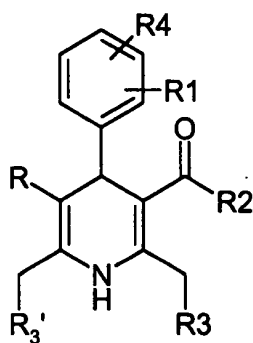
20

waarbij X en R5 zijn zoals hiervoor gedefinieerd,

onder oplevering van een verbinding met de formule II

25

(II)



waarbij R, R1, R2, R3, R3' en R4 zijn zoals hiervoor zijn gedefini-
eerd onder de voorwaarde dat ten minste 1 van R3 en R3' een optioneel
gesubstitueerde coumarinyloxy-groep is.

5 De werkwijze voor de bereiding van het 2-
broomethyldihydropyridinederivaat, tussenproduct verkregen na stap
a), verloopt analoog met die beschreven door D. Alker et al in: Te-
trahedron Letter, 31, blz. 1479-1482, 1990.

10 Vast pyridiniumbromideperbromide (15 mmol) werd portiegewijs
toegevoegd aan een geroerde ijskoude oplossing van een dihydropyridi-
ne (10 mmol) in CH₂Cl₂. Na volledig toevoegen werd het mengsel gedu-
rende nog 15 minuten geroerd, gewassen met ijskoude 2 M HCl, gedroogd
over MgSO₄ en zonder verwarmen ingedampt.

15 Het overblijvende materiaal werd samen met 15 mmol een hydroxy-
coumarine corresponderend met de formule (III) en 20 mmol K₂CO₃ in
DMF opgelost. Het mengsel werd gedurende 6 uur bij 60°C verwarmd, tot
kamertemperatuur afgekoeld en in water gegoten. Het precipitaat werd
afgefiltreerd, opgelost in CH₂Cl₂ en op een silicagel-kolom gebracht.
Elutie met ethylacetaat en kristallisatie uit ethanol leverde de 2
20 verbindingen op (een 2,6-bis-(coumarinyloxyethyl)-1,4-
dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester en een 2-
(coumarinyloxyethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester
derivaat).

25 Werkwijze D is in het schema van de enige tekening gevisuali-
seerd, waarbij

1: pyridiniumbromideperbromide in CH₂Cl₂, 0°C

2: hydroxycoumarine, K₂CO₃, DMF, 60°C

30

Ib) Werkwijze E

De werkwijze voor de bereiding van de pyridine-derivaten volgens de uitvinding verloopt analoog met die beschreven door Kang-Hyeok Lee and Kwang-Youn Ko in Bull. Korean Chem. Soc, 23, blz. 1505-1506, 2002. Volgens de uitvinding wordt als uitgangsstof een verbinding met de formule (II) gebruikt.

Een mengsel van 10 mmol van een dihydropyridine met de formule (II) en 12 mmol hydroxy(tosyloxy)joodbenzeen als oxidatiemiddel in dichloormethaan werd gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens gewassen met 1 M bicarbonaat. De organische oplossing werd gedroogd over magnesiumsulfaat en ingedampt. Het residu werd gezuiverd met behulp van met behulp van chromatografie over silica (elutiemiddel: ethylacetaat of een mengsel van ethylacetaat en hexaan).

15

Onder gebruikmaking van de werkwijzen A tot E werden, uitgaande van de geschikte uitgangsverbindingen, de volgende verbindingen bereid (Tabel 1). De massa (M+H) van de bereide verbindingen werd gemeten met behulp van ESI (electron spray impact) massaspectrometrie via continue flow injectie met een LCQ Deca (Finnigan).

Tabel 1

Rep id	Voorbeeld	Naam	werkwijze	M+H
001	31	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)ethoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdiëthylester	C	534
004	32	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(2-oxo-4-propyl-2H-chromen-7-yloxy)ethoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diëthyl ester	C	576
007	33	4-{4-[2-(6,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-4-yloxy)ethoxy]fenyl}-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	562

010	34	2,6-Dimethyl-4-[4-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) fenyl]-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	490
012	35	4-[4-[2-(7-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) ethoxy] fenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	564
013	36	2,6-Dimethyl-4-[3-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) fenyl]-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	490
019	37	2,6-Dimethyl-4-[3-[2-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) ethoxy] fenyl]-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	534
025	38	2-Methyl-4-(3-nitrofenyl)-6-(2-oxo-4a,8a-dihydro-2H-chromen-4-yloxymethyl)-pyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	E	535
030	39	2-Methyl-4-(2-nitrofenyl)-6-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	535
031	40	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylestericarboxylic acid diëthyl ester	B	549
20-106	41	2,6-Dimethyl-4-fenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester 5-(2-(2-[2-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) ethoxy]-ethoxy)-ethyl) ester	A	564
041	42	2-Methyl-4-(2-nitrofenyl)-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	535
044	43	2,6-Dimethyl-4fenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid	A	504

		3-ethylester 5-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)ethyl] ester		
045	44	2,6-Dimethyl-4-fenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethylester 5-[2-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)ethyl] ester	A	490
046	45	2,6-Dimethyl-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethylester 5-[2-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)ethyl] ester	A	535
047	46	2,6-Dimethyl-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur 3-ethylester 5-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)ethyl] ester	A	549
049	47	2,6-Bis-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxymethyl)-4-(4-trifluoromethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiethylester	D	718
056	48	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur diisopropyl ester	B	577
057	49	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur diisopropyl ester	D	751
002	50	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)ethoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiethylester	C	548
003	51	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)ethoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-	C	548
006	52	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy)ethoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur	C	534
009	53	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(oxo-	C	602

		trifluormethyl-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester		
011	54	2,6-Dimethyl-4-{4-[2-(3,4,8-trimethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	576
014	55	2,6-Dimethyl-4-{2-[2-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	534
015	56	2,6-Dimethyl-4-{2-[2-(3,4,8-trimethyl-2-oxo-4a,5-dihydro-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	578
017	57	2,6-Dimethyl-4-{2-[2-(2-oxo-4-propyl-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	576
018	58	2,6-Dimethyl-4-{2-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	548
020	59	2,6-Dimethyl-4-{3-[2-(2-oxo-4-propyl-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	576
021	60	2,6-Dimethyl-4-{3-[2-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	534
022	61	2,6-Dimethyl-4-{3-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy) ethoxy] fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	C	548

023	62	2-Methyl-4-(3-nitrofenyl)-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	535
024	63	4-(2-Cyclohexylmethoxyfenyl)-2-methyl-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdimethylester	B	574

20-130	66	2,6-Dimethyl-4-{2-[4-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxy)-butoxy]fenyl}-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdimethylester	C	534
032	68	2-Methyl-4-(4-nitrofenyl)-6-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	535
033	69	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(4-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	549
034	70	2-Methyl-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	558
036	71	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	572
035	72	2,6-Bis-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	718

037	73	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	746
038	74	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	572
039	75	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(2-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	746
040	76	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	723
043	77	2,6-Dimethyl-4fenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur 3-ethylester 5-[2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)ethyl] ester	A	504
027	78	2-Methyl-4-(4-nitrofenyl)-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	535
029	79	4-(4-Nitrofenyl)-2,6-bis-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdiëthylester	D	695
042	80	4-(2-Nitrofenyl)-2,6-bis-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdiëthylester	D	695
052	81	2-Methyl-6-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-	B	558

		dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester		
028	82	4-(4-Nitrofenyl)-2,6-bis-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuurdiëthylester	D	695
050	83	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	B	572
053	84	2,6-Bis-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	718
055	85	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	746
051	86	2,6-Bis-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	746
054	87	2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	572
048	88	2-Methyl-6-(2-oxo-2H-chromen-4-yloxymethyl)-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-carbonzuurdiëthylester	D	558

In Vitro activiteit

De biologische activiteit werd getest op anti-FIPV activiteit middels standaardexperimenten door het Rega Instituut (Leuven, België). De resultaten (anti-virale werking en cytotoxiciteit) zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2

anti-FIPV activiteit

Compound	IC50	CC50
44	6.8	>100
45	2.0	66
49	13	>100
48	0.22	>100

10

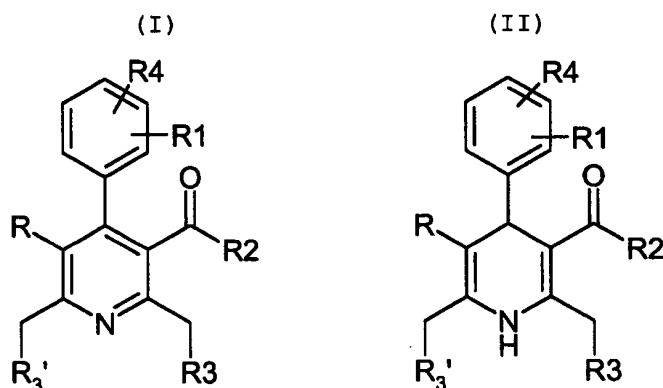
IC50: Concentratie van de te testen stof waarbij de virusproductie met 50 % is geremd

CC50: Concentratie van de te testen stof die nodig is om de celgroei met 50% te verminderen

15

C O N C L U S I E S

1. Toepassing van een coumarine-groep-omvattende 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten en pyridine-5-carbonzuuresterderivaten 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten met de algemene formule (I) of (II)

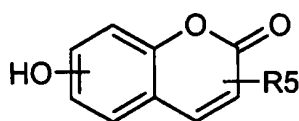


10

waarbij

- R waterstof, CN, NO₂ of een -COOR'-groep, waarbij R' een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkylgroep is, voorstelt;
- 15 R1 een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft of waterstof, fluor, chloor, broom, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy, benzyloxy, cyano, nitro, carbonzuur, al dan niet veresterd met een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkanol, carboxamide voorstelt;
- 20 R2 OH, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy voorstelt of een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft met uitzondering van waterstof;
- R3, R3' onafhankelijk van elkaar H voorstellen of onafhankelijk van elkaar een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 hebben;
- 25 R4 H of een coumarinyl-groep met formule III voorstelt

(III)



waarbij

X een enkele binding voorstelt, $-(CH_2)_n-O-$, of $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_k-O$, waarbij n uiteenloopt van 1 tot 6, m en k elk groter of gelijk zijn aan 1 en de som van m en k kleiner of gelijk is aan 4; en

Y fenyleen, (C_{3-8}) cycloalkyleen, of een met 1 of 2 (C_1-C_2) alkylgroepen gesubstitueerd koolstofatoom voorstelt;

10 R5 waterstof, lineaire of vertakte (C_{1-6}) alkyl, lineaire of vertakte (C_{1-6}) alkoxy, halogeen, nitro, hydroxyl, of amino voorstelt;

15 waarbij geldt dat alkyl, alkoxy, alkanol, benzyloxy, fenyleen en cycloalkyleen al dan niet kunnen zijn gesubstitueerd met 1-3 groepen gekozen uit hydroxyl, cyano, amino, halogeen, en nitro;

onder de voorwaarde dat ten minste 1 van de groepen R1, R2, R3 en R3' en R4 is gekozen uit, optioneel gesubstitueerde, coumarin-4-yl en coumarin-7-yl,

20 alsmede het N-oxide, stereoisomeren en/of additiezouten ervan met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur of base

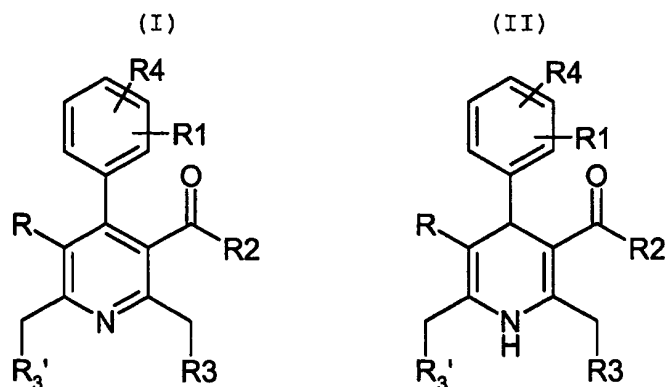
voor de bereiding van een geneesmiddel voor het voorkomen en/of behandelen van Feline Infectious Peritonitis Syndrome (FIPV).

25 2. Toepassing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R3 en/of R3' een optioneel gesubstitueerde coumarin-4-yl-groep is.

3. Toepassing volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R2 een optioneel gesubstitueerde coumarin-7-yl-groep is.

30 4. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat 2-Methyl-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxymethyl)-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonzuur diisopropyl ester wordt toegepast.

35 5. Kattenvoer dat een coumarine-groep-omvattende verbinding bevat gekozen uit 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten en pyridine-5-carbonzuuresterderivaten 1,4-dihydropyridine-5-carbonzuuresterderivaten met de algemene formule (I) of (II)



5 waarbij

R waterstof, CN, NO₂ of een -COOR'-groep, waarbij R' een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkylgroep is, voorstelt;

R1 een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft of waterstof, fluor, chloor, broom, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of
 10 vertakte (C₁₋₆) alkoxy, benzyloxy, cyano, nitro, carbonzuur, al dan niet veresterd met een lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkanol, carboxamide voorstelt;

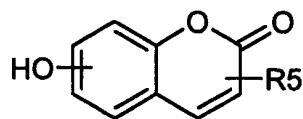
R2 OH, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkoxy voorstelt of een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 heeft met uitzondering van water-
 15 stof;

R3, R3' onafhankelijk van elkaar H voorstellen of onafhankelijk van elkaar een betekenis zoals gedefinieerd voor R4 hebben;

R4 H of een coumarinyl-groep met formule III voorstelt

(III)

20



waarbij

X een enkele binding voorstelt, -(CH₂)_n-O-, of -(CH₂)_m-
 25 Y-(CH₂)_k-O, waarbij n uiteenloopt van 1 tot 6, m en k elk groter of gelijk zijn aan 1 en de som van m en k kleiner of gelijk is aan 4; en

Y fenyleen, (C₃₋₈) cycloalkyleen, of een met 1 of 2
(C₁-C₂) alkylgroepen gesubstitueerd koolstofatoom
voorstelt;

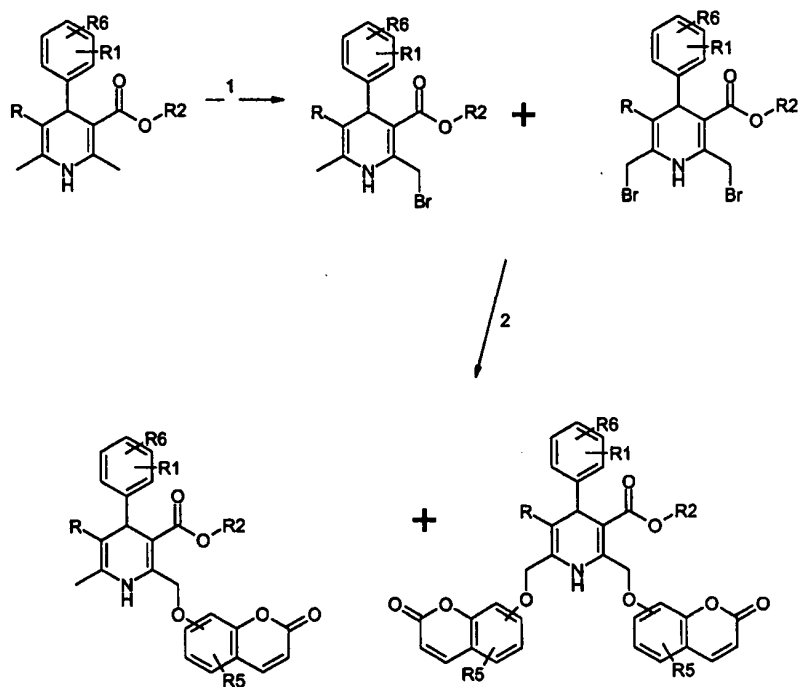
5 R5 waterstof, lineaire of vertakte (C₁₋₆) alkyl, lineaire of
vertakte (C₁₋₆) alkoxy, halogeen, nitro, hydroxyl, of amino voor-
stelt;

waarbij geldt dat alkyl, alkoxy, alkanol, benzyloxy, fenyleen
en cycloalkyleen al dan niet kunnen zijn gesubstitueerd met 1-3 groe-
pen gekozen uit hydroxyl, cyano, amino, halogeen, en nitro;

10 onder de voorwaarde dat ten minste 1 van de groepen R1, R2, R3
R3'en R4 is gekozen uit, optioneel gesubstitueerde, coumarin-4-yl en
coumarin-7-yl,

alsmede het N-oxide, stereoïsomeren en/of additiezouten ervan.

1/1



Octrooiaanvraag Nr: 1028569

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
A, D	US 6689799 B (REPHARTOX) 10 februari 2004 * gehele document *	1 - 5	A61K31/37 A61P31/12 A61K31/4433
A	US 5378718 A (CEDONA PHARM BV) 3 januari 1995 * gehele document *	1 - 5	Onderzochte gebieden van de techniek gedefinieerd volgens IPC 7 A61K A61P Computerbestanden EPODOC WPI Medline Biosis Embase

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: ²

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:

26 oktober 2005

Vooronderzoeker: Dr. A. Breukink

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j* de artikelen 8:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij Octrooiencentrum Nederland, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.



Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1028569

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **27 oktober 2005**

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooiencentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
US6689799 B	2004-02-10	AU6878900 A	2001-03-19
		EP1214315 AB	2002-06-19
		AT239017T T	2003-05-15
		DE60002486D D	2003-06-05
		DK1214315T T	2003-08-25
		HK1049152 A	2004-01-16
		DE60002486T T	2004-04-01
US5378718 A	1995-01-03	NO930306 A	1993-01-29
		FI930429 A	1993-02-01
		AU655192 B	1994-12-08

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

