



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20100461 T1

HR P20100461 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.11.2010.

(21) Broj predmeta: P20100461T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.08.2010.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2005003937
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.12.2005.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 05824101.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.12.2005.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2006072828
Datum međunarodne objave: 13.07.2006.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1841757 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.10.2007.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1841757 B1
Datum objave europskog patenta: 30.06.2010.

(31) Broj prve prijave: 642058 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.01.2005.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Pfizer Products Inc., Eastern Point Road, Groton, CT, US

Patrick Robert Verhoest, 10 Cord Grass Lane, Old Lyme, CT 06371, US

Christopher John Helal, 4 Mackinnon Place, East Lyme, CT 06333, US

Dennis Jay Hoover, 472 Pequot AvenueMystic, CT 06355, US

John Michael Humphrey, 110 Haley Road, Mystic, CT 06355, US

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Dina Korper Žemva, odvj. društvo Korper i partneri, 10000 Zagreb,
HR

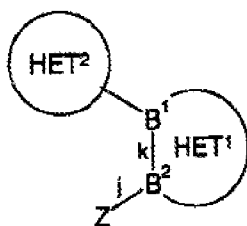
(54) Naziv izuma:

HETEROAROMATIČNI SPOJEVI HINOLINA I NJIHOVA UPORABA KAO PDE10 INHIBITORA

HR P20100461 T1

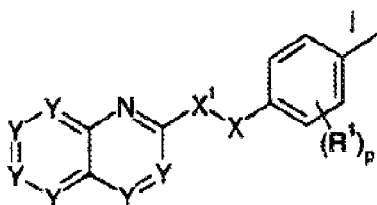
PATENTNI ZAHTJEVI

5 1. Spoj formule I

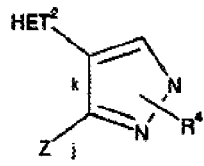


I

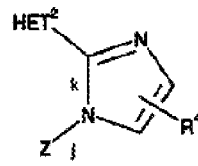
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, što**
Z predstavlja



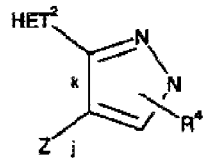
- 10 R^1 svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine vodik i halogen;
 HET^1 se bira iz grupe koju čine monociklični heteroaril i biciklični heteroaril, pri čemu ovaj monociklični i
biciklični heteroaril može opcijski biti supstituiran s najmanje jednim R^4 ;
 R^4 se bira iz grupe koju čine C_1-C_8 alkil i C_1-C_8 alkil supstituiran nekim supstituentom koji se bira iz grupe koju
čine $-OR^8$ i $-NR^8R^8$, gdje se R^8 , svaki neovisno, bira iz grupe koju čine vodik i C_1-C_8 alkil;
15 HET^2 je monociklični heteroaril, koji se bira iz grupe koju čine 4-piridil, 4-piridazin i izoksazol, a pri tome ovaj
monociklični heteroaril može biti supstituiran najmanje jednim R^5 ;
 R^5 svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine halogen i C_1-C_8 alkil;
 B^1 i B^2 su susjedni atomi u HET^1 , koji se neovisno biraju iz grupe koju čine ugljik i dušik;
veza j predstavlja kovalentnu vezu između Z i B^2 ;
20 veza k predstavlja neku vezu u HET^1 između B^1 i B^2 ;
X i X^1 svaki neovisno, se biraju iz grupe koju čine kisik i $C(R^2)_2$, pod uvjetom da bar jedan od X i X^1 predstavlja
ugljik;
 R^2 svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine vodik i C_1-C_8 alkil;
Y predstavlja ugljik supstituiran s R^6 ; pri čemu se R^6 , svaki neovisno, bira iz grupe koju čine vodik, halogen, C_1-
25 C_8 alkoksi i $-NR^7R^7$; pri čemu R^7 , svaki neovisno, predstavlja C_1-C_8 alkil;
"heteroaril" se odnosi na aromatične grupe koje sadrže jedan ili više heteroatoma, uključujući multiciklične grupe
koje sadrže jedan ili više heteroatoma, pri čemu je najmanje jedan prsten u toj grupi aromatičan; i
p je jednako 1 ili 2.
2. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** HET^1 predstavlja neki peteročlani heterociklični aromatični prsten.
 3. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se HET^1 bira iz grupe koju čine pirazol, izoksazol, triazol, oksazol,
30 tiazol i imidazol.
 4. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** HET^2 predstavlja 4-piridil.
 5. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se taj spoj bira iz grupe koju čine:



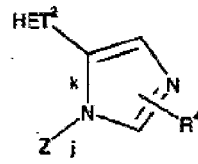
1(a)



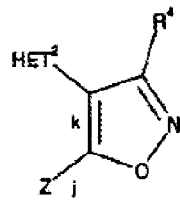
1(f)



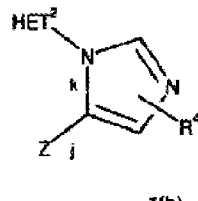
1(b)



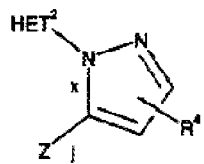
1(g)



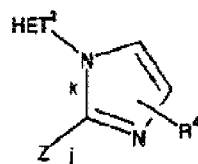
1(c)



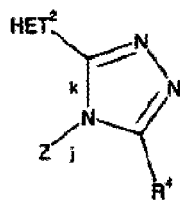
1(h)



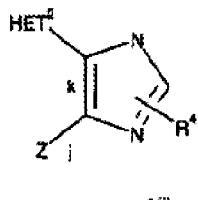
1(d)



1(i)

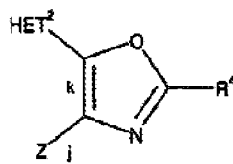


1(e)



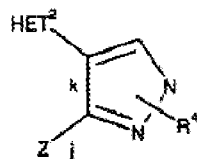
1(j)

and

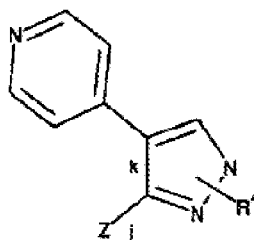


1(k)

6. Spoj prema Zahtjevu 1, naznačen time, što spoj formule I ima sljedeću strukturu:

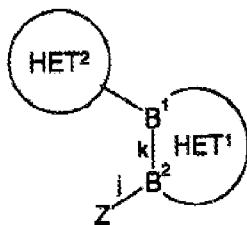


5 7. Spoj prema Zahtjevu 1, naznačen time, što spoj formule I ima sljedeću strukturu:



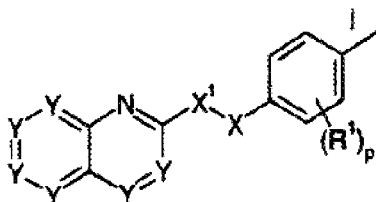
8. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što X¹** predstavlja ugljik, a X je kisik.
9. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se spomenuti spoj bira iz grupe koju čine:
- 2-[4-(4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 5 2-[4-(2-metil-4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(2-etil-4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(1-etil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 10 dimetil-(2- {4-piridin-4-il-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} etil)-amin;
- dimetil-(2- {4-piridin-4-il-5-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} etil)-amin;
- 1- {4-piridin-4-il-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} -propan-2-ol;
- 1- {4-piridin-4-il-5-[4(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} -propan-2-ol;
- 2-[4-(2-izopropil-4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(4-piridin-4-il-izoksazol-5-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 15 2-[4-(5-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(2-metil-5-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(2-metil-6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(2-metil-6-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[1.5-*a*]pirimidin-7-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(4-piridazin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 20 2-[4-(1-metil-4-piridazin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(2-metil-4-piridazin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(4-pirimidin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(4-piridazin-3-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2- {4-[4-(3-metil-izoksazol-5-il)-2*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} -hinolin;
- 25 2- {4-[2-metil-4-(3-metil-izoksazol-5-il)-2*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} -hinolin;
- 2- {4-[1-metil-4-(3-metil-izoksazol-5-il)-1*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} -hinolin;
- 2- {4-[2-metil-5-(3-metil-izoksazol-5-il)-pirimidin-4-il]-fenoksimetil} -hinolin;
- 2-[4-(2-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(3-metil-5-piridin-4-il[1,2,4]triazol-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 30 7-kloro-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]hinolin hidrogenklorid;
- 6-fluoro-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]hinolin hidrogenklorid;
- 2-[2-fluoro-4-(4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[2-fluoro-4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]hinolin;
- 2-[2,3-difluoro-4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]hinolin;
- 35 2-[3-fluoro-4-(4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(5-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(1-metil-5-piridin-4-il-1 *H*-pirazol-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(1-metil-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-metil-1- {4-piridin-4-il-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} propan-2-ol;
- 40 2-metil-1- {4-piridin-4-il-5-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} propan-2-ol;
- (*R*)-1- {4-piridin-4-il-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} -propan-2-ol;
- (*S*)-1- {4-piridin-4-il-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-pirazol-1-il} -propan-2-ol;
- 2-[4-(1-izopropil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(1-izobutil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 45 2- {2-[4-(4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]etil} -hinolin;
- 2- {2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-etil} -hinolin;
- 2- {4-[4-(2-kloro-piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} -hinolin;
- 2- {4-[4-(2-kloro-piridin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} hinolin;
- 2- {4-[1-metil-4-(2-metil-piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]-fenoksimetil} hinolin;
- 50 dimetil-(4- {1-metil-3-[4-(hinolin-2-ilmetoksi)-fenil]-1*H*-pirazol-4-il} piridin-2-il)-amin;
- 2-[4-(5-piridin-4-il-pirazol-1-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[4-(3-metil-5-piridin-4-il-pirazol-1-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[2-kloro-4-(4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
- 2-[2-kloro-4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;

- 2-[4-(4-piridin-4-il-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenoksimetil]-hinolin;
 2-[4-(5-piridin-4-il-[1,2,4]triazol-1-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 2-[4-(3-metil-5-piridin-4-il-[1,2,4]triazol-1-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 2-[4-(2-piridin-4-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 5 2-[4-(5-metil-2-piridin-4-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 8-metoksi-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 2-[3-fluoro-4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 4-kloro-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 4-metoksi-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin;
 10 dimetil-2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-fenoksimetil]-hinolin-4-il}-amin;
 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)-benziloksi]-hinolin di-jantarna kiselina;
 2-((4-(5-(piridin-4-il)oksazol-4-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(2-metil-5-(piridin-4-il)oksazol-4-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(3-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)fenoksi)metil)hinolin;
 15 2-((4-(1,3-dimetil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(1,5-dimetil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-(1-{4-(1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi}etil)hinolin;
 2-((4-(5-(piridin-4-il)-[1,2,3]triazol-4-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(2-metil-5-(piridin-4-il)-2*H*-[1,2,3]triazol-4-il)fenoksi)metil)hinolin;
 20 2-((4-(3-metil-5-(piridin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazol-4-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-{1-(piridin-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(5-(piridin-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(2-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)fenoksi)metil)hinolin;
 2-((4-(2-etil-5-(piridin-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)fenoksi)metil)hinolin;
 25 2-((4-(2-(piridin-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)fenoksi)metil)hinolin;
 i njihove farmaceutski prihvatljive soli.
10. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se spomenuti spoj bira iz grupe koju čine 2-[4-(4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)fenoksimetil]hinolin i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
11. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se spomenuti spoj bira iz grupe koju čine 2-[4-(2-metil-4-piridin-4-il-2*H*-pirazol-3-il)fenoksimetil]hinolin i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
- 30 12. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time, što** se spomenuti spoj bira iz grupe koju čine 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)fenoksimetil]hinolin i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
13. Spoj formule I



I

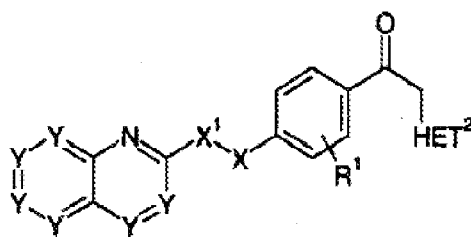
- 35 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, što**
 Z predstavlja



- 40 R¹ svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine vodik i halogen;
 HET¹ se bira iz grupe koju čine monociklični heteroaril i biciklični heteroaril, pri čemu ovaj monociklični i biciklični heteroaril može opcijski biti supstituiran najmanje jednim R⁴;
 R⁴ je C₁-C₈ haloalkil;
 HET² je monociklični heteroaril, a pri tome ovaj monociklični heteroaril može biti supstituiran najmanje jednim R⁵;
 R⁵ svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine halogen i C₁-C₈ alkil;

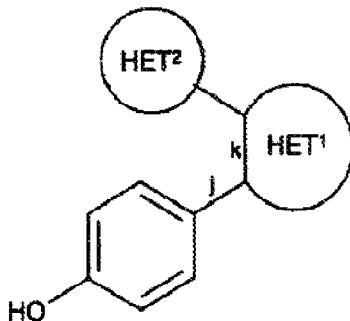
B^1 i B^2 su susjedni atomi u HET^1 , koji se neovisno biraju iz grupe koju čine ugljik i dušik;
 veza j predstavlja kovalentnu vezu između Z i B^2 ;
 veza k predstavlja neku vezu između B^1 i B^2 ;
 X i X^1 svaki neovisno, se biraju iz grupe koju čine kisik i $C(R^2)_2$, pod uvjetom da bar jedan od X i X^1
 predstavlja ugljik;
 R^2 svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine vodik i C_1-C_8 akil;
 Y predstavlja ugljik supstituiran s R^6 ; pri čemu R^6 , svaki neovisno, se bira iz grupe koju čine vodik, halogen,
 C_1-C_8 alkoksi i $-NR^7R^7$; pri čemu R^7 svaki neovisno, predstavlja C_1-C_8 alkil;
 "heteroaril" se odnosi na aromatične grupe koje sadrže jedan ili više heteroatoma, uključujući multiciklične grupe
 koje sadrže jedan ili više heteroatoma, pri čemu je najmanje jedan prsten u toj grupi aromatičan; i
 p je jednako 1 ili 2.

14. Spoj prema Zahtjevu 13, **naznačen time, što** se spomenuti spoj bira iz grupe koju čine:
 2-{4-[4-piridin-4-il-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazol-3-il]fenoksimetil}hinolin;
 2-{4-[4-piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]fenoksimetil}hinolin;
 2-{3-fluoro-4-[4-piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]fenoksimetil}hinolin; i njihove farmaceutski
 prihvatljive soli.
 15. Postupak za dobivanje spoja formule I, definiranog u Zahtjevu 1, koji se sastoji od koraka reagiranja spoja formule
 IV



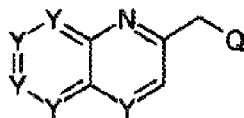
IV

- s dimetoksimeti-dimetilaminom i hidrazinom, ili nekim supstituiranim hidrazinom.
 16. Postupak za dobivanje spoja formule I, definiranog u Zahtjevu 1, koji se sastoji od koraka reagiranja spoja formule
 IV



V

sa spojem formule VI:



VI

gdje Q predstavlja neki hidroksil ili neki halid.

17. Farmaceutska kompozicija sadrži spoj formule I, definiran u Zahtjevu 1 ili u Zahtjevu 13, ili njegovu farmaceutski
 prihvatljivu sol, i neki farmaceutski prihvatljiv nosač.
 18. Spoj prema kojem od Zahtjeva 1 do 14, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, koji se upotrebljava kao
 medikament.
 19. Spoj prema Zahtjevu 1 ili Zahtjevu 13, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, koji se upotrebljava u tretmanu
 nekog poremećaja koji se bira između psihotičnih poremećaja, deluzijskih poremećaja i psihoze izazvane lijekom;
 poremećaja anksioznosti, poremećaja kretanja, poremećaja raspoloženja, pretilnosti i neurodegenerativnih
 poremećaja.
 20. Spoj prema Zahtjevu 19, **naznačen time, što** se poremećaj bira iz grupe koju čine: demencija, Alzheimerova bolest,
 multi-infarktna demencija, alkoholna demencija ili neka druga demencija povezana s lijekom, demencija povezana

s intrakranijalnim tumorima ili cerebralnom traumom, demencija povezana s Huntington-ovom bolešću ili Parkinsonovom bolešću, ili demencija povezana sa AIDS-om, delirij; poremećaj amnezije; poremećaj post-traumatskog stresa; mentalna retardiranost; poremećaj u učenju, na primjer poremećaj pri čitanju, poremećaj povezan s matematikom ili poremećaj pismenog iskazivanja; poremećaj deficit pažnje/hiperaktivnosti; opadanje opažanja sa starenjem, velika depresivna epizoda blagog, umjerenog ili snažnog tipa; manijačna epizoda ili epizoda mješovitog raspoloženja; epizoda hipomanijačnog raspoloženja; depresivna epizoda s atipičnim karakteristikama; depresivna epizoda s melankoličnim karakteristikama; depresivna epizoda s katatoničnim karakteristikama; epizoda raspoloženja poslije porođaja; depresija poslije moždanog udara; veliki depresivni poremećaj; distimični poremećaj; mali depresivni poremećaj; pred-menstrualni disforični poremećaj; post-psihotični depresivni poremećaj shizofrenije; veliki depresivni poremećaj superponiran na neki psihotički poremećaj koji sadrži deluzijski poremećaj ili shizofreniju; bipolarni poremećaj koji se sastoji od bipolarnog poremećaja I, bipolarnog poremećaja II, ciklotimičnog poremećaja, Parkinsonove bolesti, Huntingtonova bolest; demencija, Alzheimerova bolest, multi-infarktna demencija, demencija povezana s AIDS-om, frontotemporalna demencija; neurodegeneracija povezana s cerebralnom traumom; neurodegeneracija povezana s moždanim udarom; neurodegeneracija povezana s cerebralnim infarktom; neurodegeneracija izazvana s hipoglikemijom; neurodegeneracija povezana s epileptičnim napadom; neurodegeneracija povezana s trovanjem neurotoksinom; multi-sistemska atrofija, paranoidnog, dezorganiziranog, katatoničnog, nediferenciranog ili rezidualnog tipa; shizofreniformni poremećaj; shizoafektivni poremećaj deluzijskog ili depresivnog tipa; deluzijski poremećaj; psihotički poremećaj izazvan supstancom, psihoza izazvana alkoholom, amfetaminom, kanabisom, kokainom, halucinogenima, pretilnošću, inhalantima, opijatima ili fenciklidinom; poremećaji ličnosti paranoidnog tipa: i poremećaj ličnosti shizoidnog tipa.