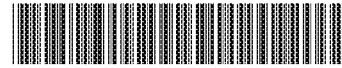




(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20140691 T1

HR P20140691 T1

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

(51) MKP:

**C07D 231/40** (2006.01)  
**C07D 257/06** (2006.01)  
**C07D 261/14** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61P 7/10** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 24.10.2014.

(21) Broj predmeta: P20140691T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 18.07.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2010067781  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.11.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10781884.1  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.11.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011061271  
Datum međunarodne objave: 26.05.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2501683 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 26.09.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2501683 B1  
Datum objave europskog patenta: 23.04.2014.

(31) Broj prve prijave: 263137 P  
359914 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.11.2009.  
30.06.2010.

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

(73) Nositelj patenta:

**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH**

(72) Izumitelji:

**Yuki Iwaki, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.400**

**Technology Square, Cambridge, 02139 MA, US**

**Toshio Kawanami, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100**

**Technology Square, Cambridge, 02139 MA, US**

**Gary Michael Ksander, Novartis Institutes for BioMedical Research**

**Inc.100 Technology Square, Cambridge, 02139 MA, US**

**Muneto Mogi, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.100**

**Technology Square, Novartis Institutes Cambridge, 02139 MA, US**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

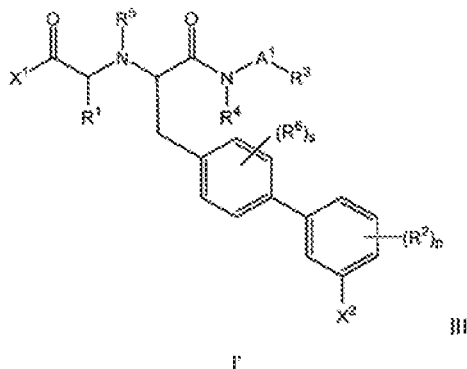
(54) Naziv izuma:

**SUPSTITUIRANI DERIVATI KARBAMOILMETILAMINO OCTENE KISELINE KAO NOVI NEP-  
INHIBITORI**

HR P20140691 T1

## PATENTNI ZAHITJEVI

- 5 1. Spoj, naznačen time, da ima formulu (III):



u kojoj:

$X^1$  je OH, -O-C<sub>1-7</sub>-alkil, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-7</sub>-alkil ili -NHS(O)<sub>2</sub>-benzil, gdje su R<sup>a</sup> i R<sup>b</sup> svaki puta kad se pojave, neovisno H ili C<sub>1-7</sub>-alkil;

$R^1$  je C<sub>1-6</sub>-alkil ili C<sub>6-10</sub>-aril-C<sub>1-6</sub>-alkil, pri čemu je alkil opcijски supstituiran s benziloksi, hidroksi ili C<sub>1-6</sub>-alkoksi; svaki puta kad se pojavi,  $R^2$  je neovisno C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, halogen, C<sub>1-6</sub>-alkil, cijano ili trifluorometil;

$R^4$  i  $R^5$  su neovisno H ili C<sub>1-6</sub>-alkil;

$A^1$  je veza ili C<sub>1-3</sub>-alkilen-lanac;

$R^3$  je 5- ili 6-člani heteroaril, C<sub>6-10</sub>-aril ili C<sub>3-7</sub>-cikloalkil, gdje je svaki heteroaril, aril ili cikloalkil opcijски supstituiran s jednom ili više skupina neovisno odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub>-alkil, halogen, halo-C<sub>1-6</sub>-alkil, C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, CO<sub>2</sub>H i CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkil;

$R^6$  je, svaki puta kad se pojavi, neovisno halogen, hidroksi, C<sub>1-7</sub>-alkoksi, halo-C<sub>1-7</sub>-alkil ili halo-C<sub>1-7</sub>-alkil; ili

$R^4$ ,  $A^1$ - $R^3$ , zajedno s dušikom na kojega su  $R^4$  i  $A^1$ - $R^3$  priključeni, tvore 4- do 7-člani heterociklil ili 5- do 6- člani heteroaril, od kojih je svaki opcijски supstituiran s jednom ili više skupina neovisno odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub>-alkil, halogen, halo-C<sub>1-6</sub>-alkil, C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, CO<sub>2</sub>H i CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkil; i

m je 0 ili cijeli broj od 1 do 5;

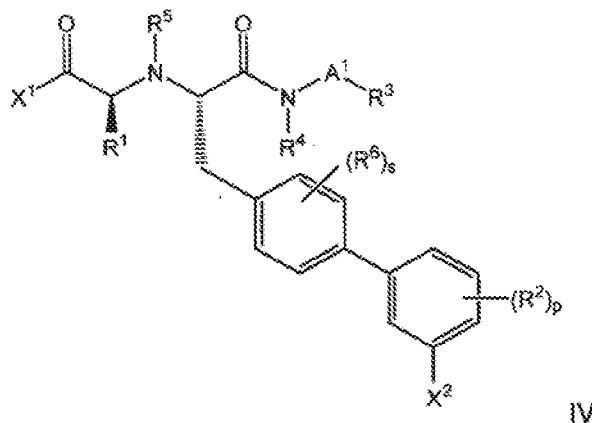
s je 0 ili cijeli broj od 1 do 4;

$X^2$  je halogen; i

p je 0 ili cijeli broj od 1 do 4;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time, da ima formulu IV:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačen time, da

$X^1$  predstavlja OH ili O-C<sub>1-6</sub>-alkil;

$R^1$  je C<sub>1-6</sub>-alkil;

$R^2$  je, za svako pojavljivanje, neovisno C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, halogen, C<sub>1-6</sub>-alkil, cijano ili trifluorometil;

$R^4$  i  $R^5$  su neovisno H ili C<sub>1-6</sub>-alkil;

$A^1$  je veza ili C<sub>1-3</sub>-alkilen-lanac;

$R^3$  je 5- ili 6-člani heteroaril opcijски supstituiran s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub>-alkil, halogen, halo-C<sub>1-6</sub>-alkil, C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, CO<sub>2</sub>H i CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkil;

$R^6$  je, za svako pojavljivanje, neovisno halogen, hidroksi, C<sub>1-7</sub>-alkoksi, halo-C<sub>1-7</sub>-alkil ili halo-C<sub>1-7</sub>-alkil;

m je 0 ili cijeli broj od 1 do 5;

s je 0 ili cijeli broj od 1 do 4;

X<sup>2</sup> je halogen; i

p je 0 ili cijeli broj od 1 do 4;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time, da**

A<sup>1</sup> je veza ili CH<sub>2</sub>;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

5. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time, da**

R<sup>1</sup> je metil ili etil;

R<sup>5</sup> i R<sup>4</sup> su H;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

6. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time, da**

R<sup>3</sup> je 5-člani heteroaril-prsten odabran iz skupine koju čine: oksazol, pirol, pirazol, izooksazol, triazol, tetrazol, oksadiazol, tiazol, izotiazol, tiofen, imidazol i tiadiazol; od kojih je svaki opcijski supstituiran s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih iz skupine koju čine: C<sub>1-6</sub>-alkil, halogen, halo-C<sub>1-6</sub>-alkil, C<sub>1-6</sub>-alkoksi, hidroksi, CO<sub>2</sub>H i CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkil;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

7. Spojevi prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačeni time, da**

R<sup>3</sup> je tetrazol;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spojevi prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačeni time, da**

X<sup>2</sup> je Cl,

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

9. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time, da** je odabran između sljedećih:

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilkarbamoil)-etilamino]-propionska kiselina-etil ester;

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilkarbamoil)-etoksi]-propionska kiselina etil ester;

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilkarbamoil)-etilamino]-propionska kiselina;

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(3-hidroksi-izoksazol-5-ilkarbamoil)-etilamino]-propionska kiselina;

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilkarbamoil)-etilamino]-propionska kiselina; i

(S)-2-[(S)-2-(3'-kloro-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-ilkarbamoil)-etilamino]-3-metoksi-propionska kiselina;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Farmaceutski sastav, **naznačen time, da** obuhvaća spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača.

11. Kombinacija, **naznačena time, da** obuhvaća spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i jedan ili više terapijskih djelotvornih sastava odabranih između sljedećih: inhibitor reduktaze HMG-Co-A, blokator receptora angiotenzina, inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin, blokator kanala kalcija, antagonist endotelina, inhibitor renina, diuretik, ApoA-I-mimetik, anti-dijabetičko sredstvo, sredstvo za redukciju pretilosti, blokator receptora aldosterona, blokator receptora endotelina, inhibitor sinteze aldosterona, CETP-inhibitor ili inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5-inhibitor).

12. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen(a) time, da** se upotrebljava kao lijek.

13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen(a) time, da** se upotrebljava za liječenje poremećaja ili bolesti povezanih s djelovanjem neutralne endopeptidaze EC.3.4.24.11. kod pojedinca kojemu je potrebno takvo liječenje.

14. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen(a) time, da** se upotrebljava za liječenje poremećaja ili bolesti odabranih između sljedećih: hipertenzija, rezistentna hipertenzija, pulmonarna hipertenzija, pulmonarna arterijska hipertenzija, izolirana sistolička hipertenzija, periferna vaskularna bolest, srčani zastoj, kongestivni srčani zastoj, lijeva ventrikularna hipertrofija, angina, renalna insuficijencija, renalni zastoj, dijabetička nefropatija, ne-dijabetička nefropatija, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, skleroderma, glomerularna skleroza, proteinurea u primarnoj bolesti bubrega, renalna vaskularna hipertenzija, dijabetička retinopatija i zadnji stadij bolesti bubrega (ESRD), endotelijalna disfunkcija, dijastolička disfunkcija, hipertrofijska kardiomiopatija, dijabetička kardijska miopatija, supraventrikularne i ventrikularne aritmije, atrijska fibrilacija (AF), kardijska fibroza, atrijsko podrbtavanje, detrimentalno vaskularno remodeliranje, koronarna stabilizacija plaka, infarkt miokarda (MI), renalna fibroza, bolest policističnih bubrega (PKD), renalni zastoj, ciklički edem, Menièresova bolest, hiperaldosteronizam, hiperkalcijuria, ascites, glaukom, menstrualni poremećaji, preuranjeni porod, predeklampsija, endometriozna i reproduktivni poremećaji, astma, opstruktivna apneja kod spavanja, upale, leukemija, bolovi, epilepsija, efektivni poremećaji, depresija, psihotička stanja, demencija, gerijatrijska konfuzija, pretilost, gastrointestinalni poremećaji, zacjeljivanje rana, septički šok, disfunkcija sekrecije gastičke kiseline, hiperreninemija, cistična fibroza, restenozna, dijabetes tipa 2, metabolički sindrom, dijabetičke komplikacije, ateroskleroza, muška i ženska seksualna disfunkcija.