



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20160370 T1

HR P20160370 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.05.2016.

(21) Broj predmeta: P20160370T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.04.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2011058431
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.05.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11720806.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.05.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011147809
Datum međunarodne objave: 01.12.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2576547 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.04.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2576547 B1
Datum objave europskog patenta: 27.01.2016.

(31) Broj prve prijave: 102010021637

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.05.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Adverio Pharma GmbH, Willy-Brandt-Platz 2, 12529 Schönefeld, DE
Markus Follmann, Ringstr. 61, 42489 Wülfrath, DE
Johannes-Peter Stasch, Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen, DE
Gorden Redlich, Schadowstrasse 50, 44799 Bochum, DE
Jens Ackerstaff, Schliemannstrasse 15, 10437 Berlin, DE
Nils Griebenow, Kurfürstenstr. 39, 41541 Dormagen, DE
Walter Kroh, Breuerweg 18, 42115 Wuppertal, DE
Andreas Knorr, Trillser Graben 10, 40699 Erkrath, DE
Eva-Maria Becker, Düsseler Höhe 22, 42327 Wuppertal, DE
Frank Wunder, Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal, DE
Volkhart Min-Jian Li, Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert, DE
Elke Hartmann, Holunderweg 97, 42111 Wuppertal, DE
Joachim Mittendorf, Wildsteig 30A, 42113 Wuppertal, DE
Karl-Heinz Schlemmer, Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, DE
Rolf Jautelat, Zur Pumpstation 35, 42781 Haan, DE
Donald Bierer, Horst 9, 42781 Haan, DE
PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

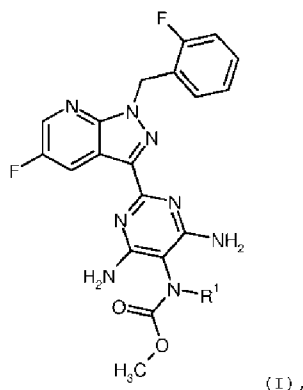
(54) Naziv izuma:

SUPSTITUIRANI 5-FLUORO-1H-PIRAZOLOPIRIDINI I NJIHOVA UPORABA

HR P20160370 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom (I)



naznačen time da

R^1 predstavlja vodik ili (C_1 - C_4)-alkil,

gdje (C_1 - C_4)-alkil može biti supstituiran s jednim ili dva supstituenta koji su međusobno neovisno izabrani iz skupine koja se sastoji od fluora i trifluorometila, i njihovi *N*-oksidi, soli, solvati, soli *N*-oksida i solvati *N*-oksida i soli.

2. Spoj s formulom (I) prema zahtjevu 1 **naznačen time da**

R^1 predstavlja vodik ili metil,

gdje metil može biti supstituiran s trifluorometil supstituentom, i njihove soli, solvati i solvati soli.

3. Spoj s formulom (I) prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time da** je odabran iz skupine koju čine:

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} metilkarbamat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)karbamat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat hidroklorid

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat sulfat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat fosfat

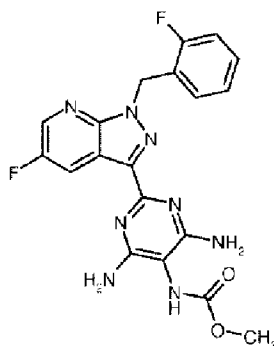
metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat mesilat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat etan-1,2-disulfonat

metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat maleat

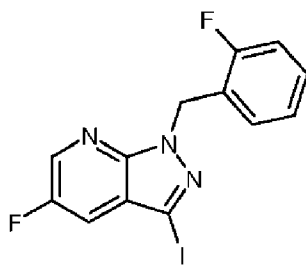
metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat nitrat.

4. Metil {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il} karbamat prema zahtjevu 1



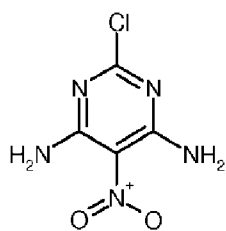
i njegove soli, solvati i solvati soli.

5. Postupak za pripremanje spojeva s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time da spoj s formulom (II)**



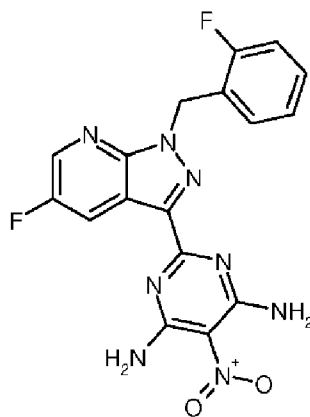
(II)

[A] reagira u inernom otapalu u prisutnosti heksabutilkositra i pogodnog paladijevog katalizatora uz intermedijarno stvaranje vrsta kositra sa spojem s formulom (III)



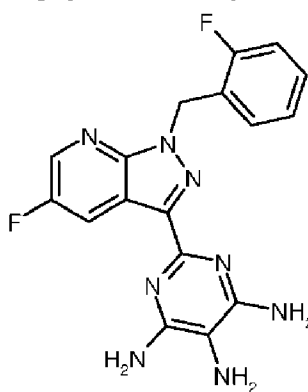
(III),

5 da se dobije spoj s formulom (IV)



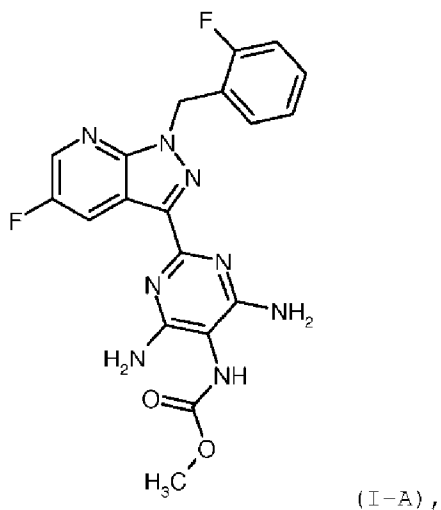
(IV),

koji se zatim reducira u inernom otapalu s pogodnim redukcijskim sredstvom da se dobije spoj s formulom (V)



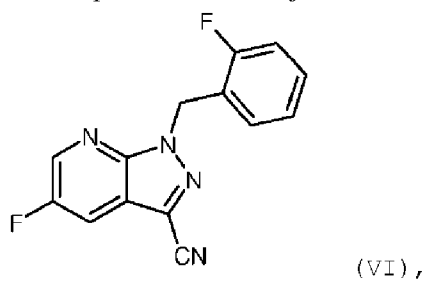
(V)

10 i koji zatim reagira u prisutnosti pogodne baze u prisutnosti ili u odsutnosti otapala s metil kloroformatom da se dobije spoj s formulom (I-A)

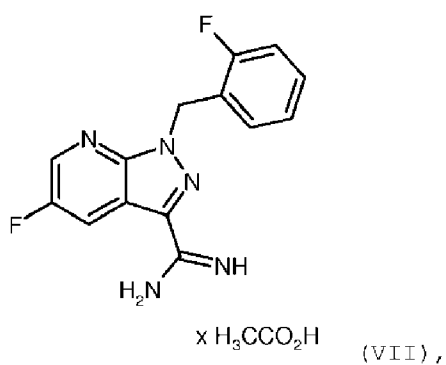


ili

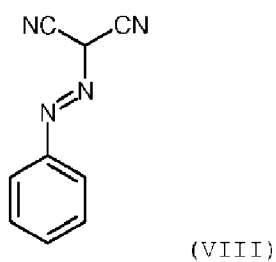
[B] spoj s formulom (II) reagira u inernom otapalu s bakrovim cijanidom da se dobije spoj s formulom (VI)



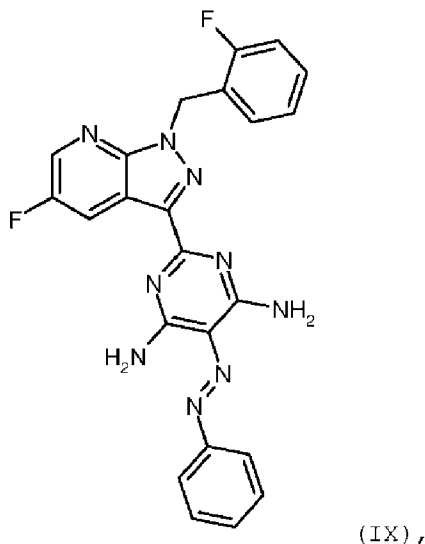
5 koji se zatim, pod kiselim uvjetima, pretvara u spoj s formulom (VII)



koji potom reagira u inernom otapalu u prisutnosti pogodne baze sa spojem s formulom (VIII)



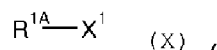
da se dobije spoj s formulom (IX)



i koji se zatim reducira u inertnom otapalu u prisutnosti pogodnog sredstva za redukciju da se dobije spoj (V), i koji potom dalje reagira prema postupku [A] da se dobije spoj (I-A),

ili

[C] spoj s formulom (I-A) reagira u inertnom otapalu u prisutnosti pogodne baze sa spojem s formulom (X)



u kojoj

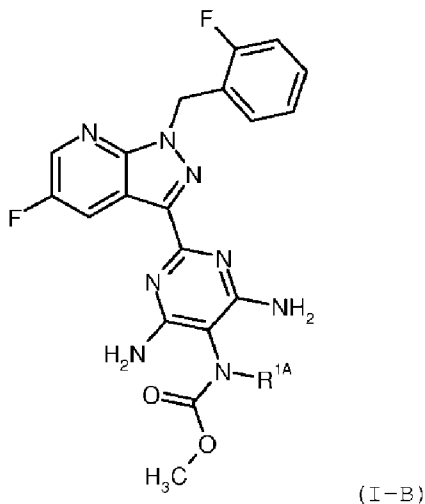
R^{1A} predstavlja (C_1-C_4) -alkil,

gdje (C_1-C_4) -alkil može biti supstituiran s jednim ili dva supstituenta koji su međusobno neovisno izabrani iz skupine koja se sastoji od fluora i trifluorometila,

i

X^1 predstavlja odlaznu skupinu kao što je, na primjer, halogen, naročito brom ili jod, triklorometansulfonat, mesilat ili tozilat

da se dobije spoj s formulom (I-B)



u kojoj R^{1A} ima gore navedeno značenje,

i nastali spojevi s formulama (I-A) i (I-B) se, gdje je prikladno, konvertiraju s odgovarajućim (i) otapalima i/ili (ii) kiselinama ili bazama u njihove solvate, soli i/ili solvate soli.

6. Spoj s formulom (I) kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačen time** da je za uporabu u postupku liječenja i/ili sprječavanja bolesti.
7. Spoj s formulom (I) kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačen time** da je za uporabu u postupku liječenja i/ili sprječavanja zatajenja srca, angine pectoris, hipertenzije, plućne hipertenzije, ishemija, vaskularnih poremećaja, zatajenja bubrega, tromboembolijskih poremećaja, fibroznih poremećaja i arterioskleroze.
8. Uporaba spoja s formulom (I) kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačena time** da je za pripremanje lijeka za liječenje i/ili sprječavanje zatajenja srca, angine pectoris, hipertenzije, plućne hipertenzije,

ishemija, vaskularnih poremećaja, zatajenja bubrega, tromboembolijskih poremećaja, fibroznih poremećaja i arterioskleroze.

9. Lijek **naznačen time** da sadrži spoj s formulom (I) kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 u kombinaciji s inertnim, ne-toksičnim, farmaceutski prihvatljivim pomoćnim sredstvom.
- 5 10. Lijek **naznačen time** da sadrži spoj s formulom (I) kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 u kombinaciji s dodatnim aktivnim spojem odabranim iz skupine koju čine organski nitrati, donori NO, inhibitori cGMP-PDE, sredstvima koja imaju antitrombotičku aktivnost, sredstvima koja snižavaju krvni pritisak, te sredstvima koja mijenjaju metabolizam lipida.
- 10 11. Lijek prema zahtjevu 9 ili 10 **naznačen time** da je za liječenje i/ili sprječavanje zatajenja srca, angine pektoris, hipertenzije, plućne hipertenzije, ishemija, vaskularnih poremećaja, zatajenja bubrega, tromboembolijskih poremećaja, fibroznih poremećaja i arterioskleroze.