



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171122 T1

HR P20171122 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.10.2017.

(21) Broj predmeta: P20171122T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 21.07.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012049706
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.08.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12762427.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.08.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013022818
Datum međunarodne objave: 14.02.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2739628 A1
Datum objave europske prijave patenta: 11.06.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2739628 B1
Datum objave europskog patenta: 07.06.2017.

(31) Broj prve prijave: 201161515401 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 05.08.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road,
Princeton, NJ 08543, US**

(72) Izumitelji:

**Donald J.P. Pinto, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

**James R. Corte, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

Paul J. Gilligan, 2629 Pennington Drive, Wilmington, DE 19810, US

**Tianan Fang, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky
Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

**Leon M. Smith, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

**Yufeng Wang, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

**Wu Yang, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill
Road, Pennington, NJ 08534, US**

**William R. Ewing, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, US**

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Gorana Grubišić, dipl.iur., 10000 Zagreb, HR

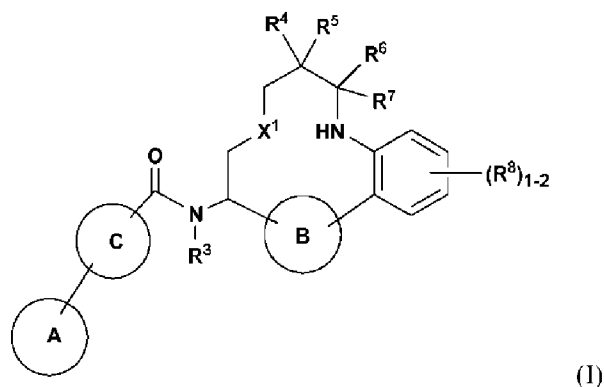
(54) Naziv izuma:

NOVI MAKROCIKLUSI KAO INHIBITORI FAKTORA XIA

HR P20171122 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj sa formulom (I):



ili stereoisomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:

prsten A je odabran od arila i 5- do 6-članog heterociklusa koji sadrži: ugljikove atome i 1-4 heteroatoma koji su odabrani od N, NH, N(C₁₋₄ alkil), S(O)_p, i O, gdje su spomenuti aril i heterociklus po izboru supstituirani sa R¹;

prsten B je 5- do 6-člani heterociklus koji sadrži: ugljikove atome i 1-4 heteroatoma koji su odabrani od N, NH, S(O)_p, i O, gdje je spomenuti heterociklus po izboru supstituiran sa R¹⁰;

prsten C je 4- do 5-člani heterociklus koji sadrži: ugljikove atome i 1-4 heteroatoma koji su odabrani od N, NR⁹, S(O)_p, i O, gdje je spomenuti heterociklus po izboru supstituiran sa R²;

X¹ je odabran od C₁₋₄ alkilena, i C₂₋₄ alkenilena; po izboru jedan ili više ugljikovih atoma spomenutog alkilena i alkenilena može biti zamijenjeno sa O, S(O)_p, NH, i N(C₁₋₄ alkil);

R¹ je, nezavisno u svakom slučaju, odabran od H, halogen, NO₂, C₁₋₆ alkil, OH, OMe, i CN;

R² je odabran od H, =O, OH, NH₂, CF₃, halogena, i C₁₋₄ alkila po izboru supstituiranog sa OH;

R³ je odabran od H i C₁₋₄ alkila;

alternativno, R² i R³, zajedno sa atomima za koje su direktno ili indirektno vezani, formiraju prsten pri čemu je spomenuti prsten po izboru supstituiran sa =O;

R⁴ je odabran od H, C₁₋₄ alkila, hidroksila, i C₃₋₆ cikloalkila;

R⁵ je odabran od H i C₁₋₄ alkila;

R⁶ je odabran od H, halogena, C(O)OH, i C(O)O(C₁₋₄ alkil);

R⁷ je odabran od H, C₁₋₄ alkila, i CF₃;

alternativno, R⁶ i R⁷ zajedno su =O;

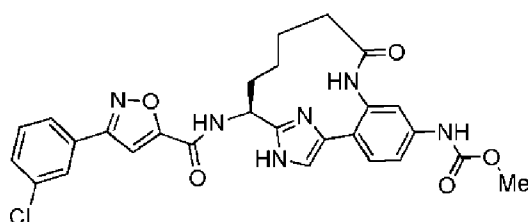
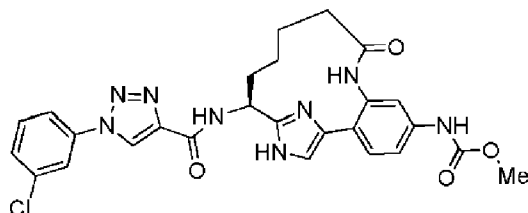
R⁸ je, nezavisno u svakom slučaju, odabran od H, halogena, NHC(O)O-C₁₋₄ alkila, CN, OH, O-C₁₋₄ alkila; CF₃, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)₂CO₂(C₁₋₄ alkil), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₄ alkil), NHCO₂CH₂CH(C₁₋₄ alkil)O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)NH(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)N(C₁₋₄ alkil)₂, NHC(O)NH(C₁₋₄ alkil)N[5- do 6-člani heterociklus], -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, i -CH₂CONH₂;

R⁹ je odabran od H i C₁₋₄ alkila;

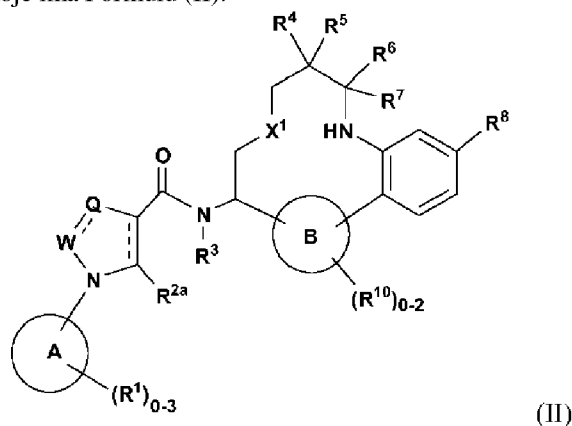
R¹⁰ je, nezavisno u svakom slučaju, odabran od H, halogena, CN, =O, OH, NH₂, C₃₋₆ cikloalkila, C₁₋₄ alkoksi, CF₃, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), i CONH₂;

p je, nezavisno u svakom slučaju, odabran od 0, 1, i 2;

pod uvjetom da su isključeni sljedeća spojevi



2. Spoj patentnog zahtjeva 1 koje ima Formulu (II):



ili stereoizomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:

prsten A je odabran od arila i 6-članog heterociklusa koji sadrži: ugljikove atome i 1-3 heteroatoma koji su

odabrani od N, NH, i N(C₁₋₄ alkil);

prsten B je odabran od imidazola, piridina, piridona, i piridazina;

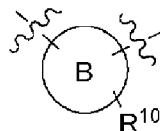
X¹ je odabran od CH₂ i CH=CH;

W i Q su svaki nezavisno odabrani od N, NR⁹, CR², i CHR²; i

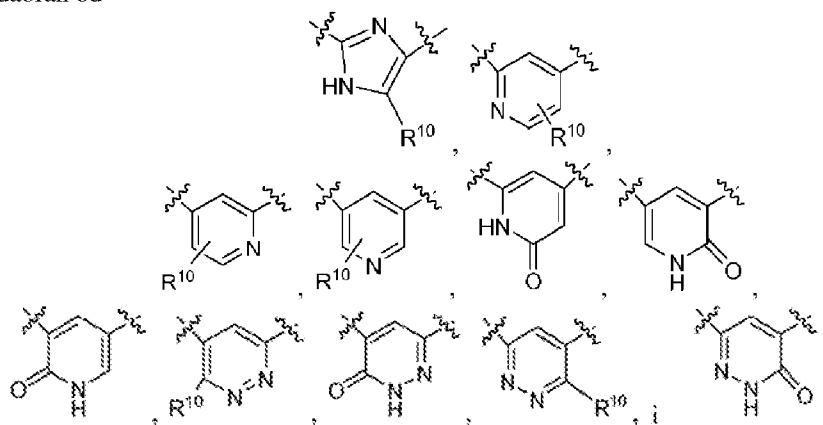
R^{2a} je odabran od H, NH₂, i C₁₋₄ alkila.

3. Spoj patentnog zahtjeva 2, ili stereoizomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:

prsten A je odabran od fenila i piperidina;



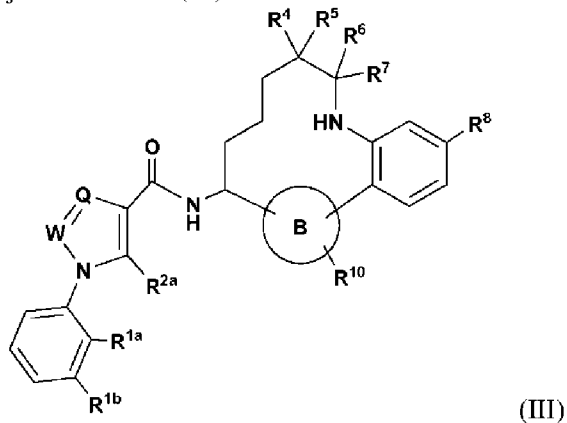
je nezavisno odabran od



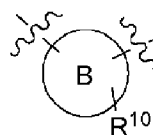
i

R¹⁰ je odabran od H, halogena, i CN.

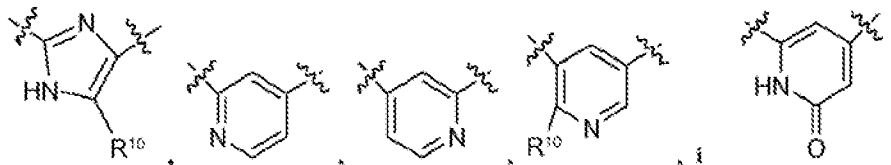
4. Spoj patentnog zahtjeva 3 koje ima Formulu (III):



ili stereoizomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:



je nezavisno odabran od



W i Q su svaki nezavisno odabrani od N i CR²;

R^{1a} i R^{1b} su svaki nezavisno odabrani od H i halogena;

R² je nezavisno u svakom slučaju, odabran od H i C₁₋₄ alkila po izboru supstituiranog sa OH;

R^{2a} je odabran od H, NH₂, i Me;

R⁴ je odabran od H i C₁₋₄ alkila;

R⁵ je odabran od H i C₁₋₄ alkila;

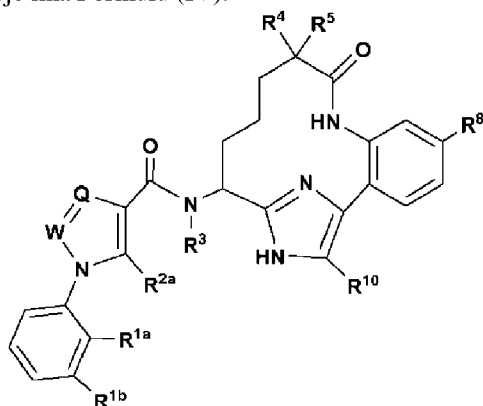
R⁶ je nezavisno odabran od H, C(O)OH, i C(O)O(C₁₋₄ alkil);

R⁷ je odabran od H, C₁₋₄ alkila, i CF₃;

alternativno, R⁶ i R⁷ zajedno su =O; i

R¹⁰ je odabran od H, halogen i CN.

5. Spoj patentnog zahtjeva 4 koje ima Formulu (IV):



(IV)

ili stereoisomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:

W i Q su svaki nezavisno odabrani od N i CH;

R^{1a} i R^{1b} su svaki nezavisno odabrani od H, F, i Cl;

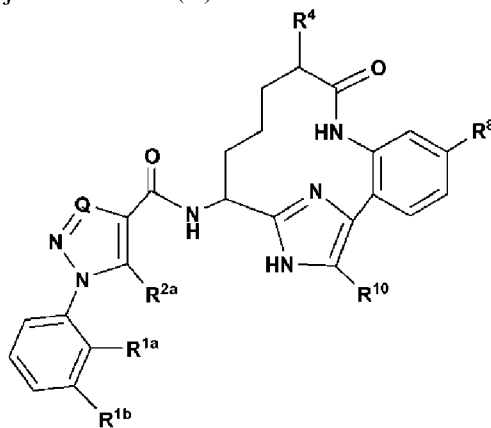
R⁴ je odabran od H, metil, etil, propil, izopropil, i butil;

R⁵ je H;

R⁸ je NHC(O)O-C₁₋₄ alkil; i

R¹⁰ je odabran od H i CN.

6. Spoj patentnog zahtjeva 5 koje ima Formulu (V):



(V)

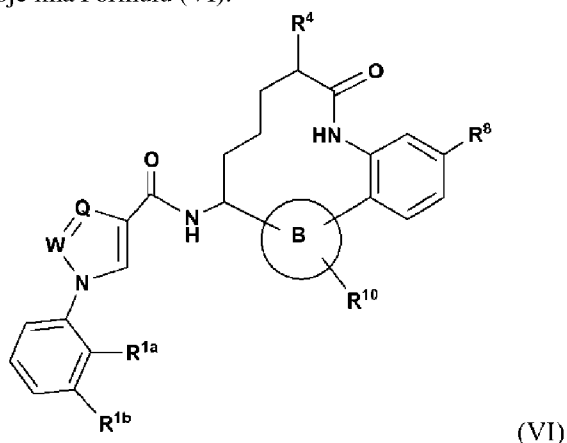
ili stereoisomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:

R^{1a} je odabran od H i F;

R^{1b} je Cl; i

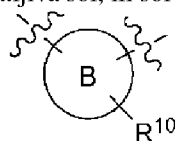
R^4 je odabran od H, metil, etil, i izopropil.

7. Spoj patentnog zahtjeva 4 koje ima Formulu (VI):

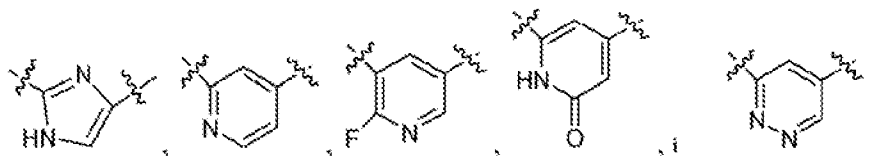


(VI)

ili stereoizomer, tautomer, farmaceutski prihvatljiva sol, ili solvat tog spoja, gdje:



je nezavisno odabran od



W je odabran od N i CH;

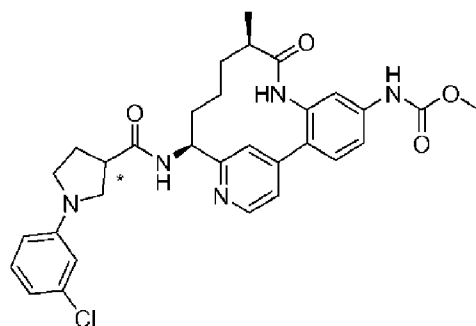
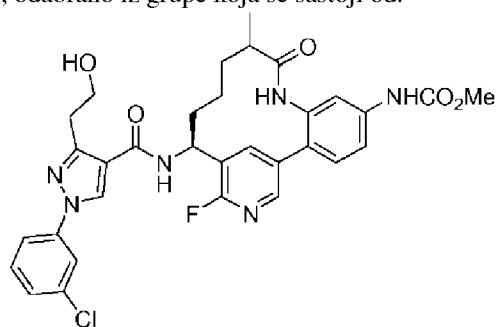
Q je odabran od N i CH;

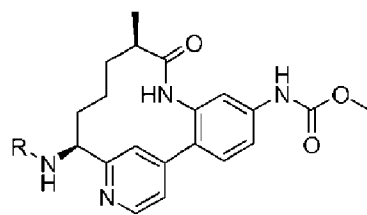
R^{1a} i R^{1b} su svaki nezavisno odabrani od F i Cl;

R^4 je odabran od H, metil, i etil; i

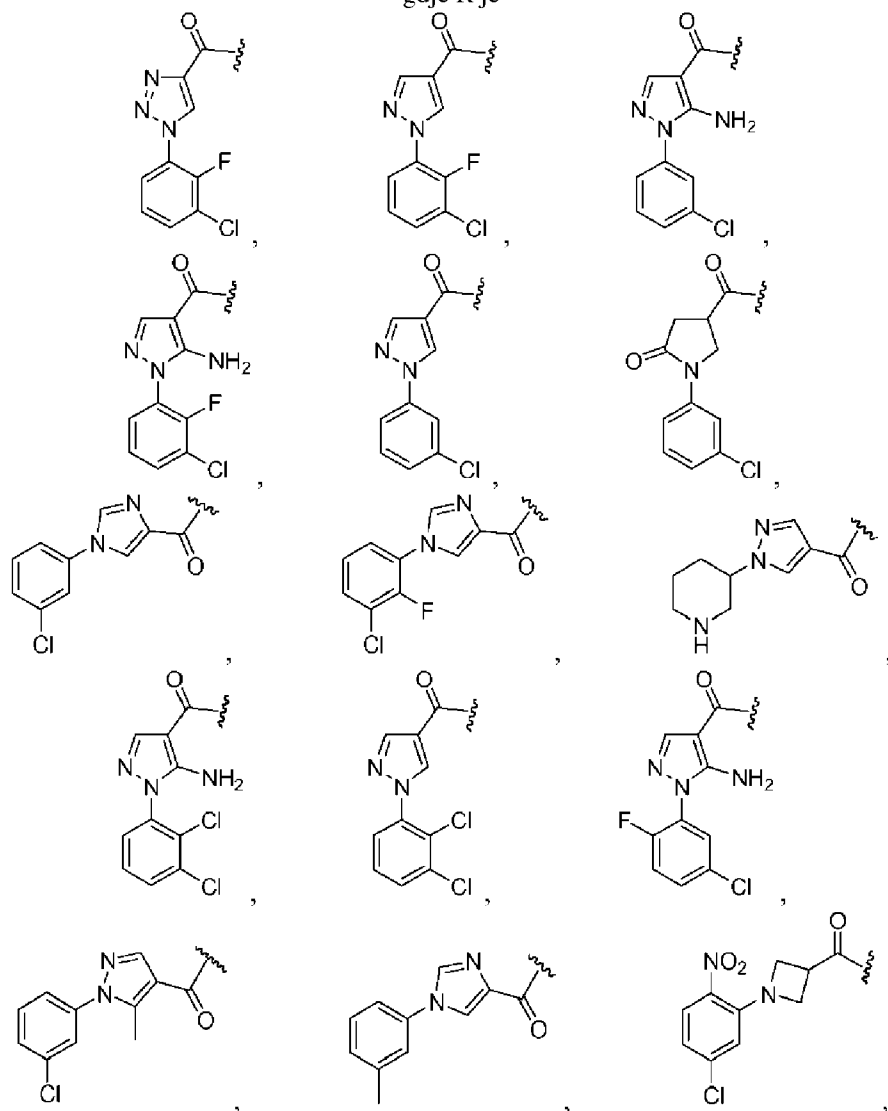
R^8 je NHC(O)OMe.

8. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, odabrano iz grupe koja se sastoji od:

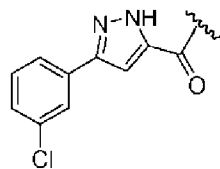




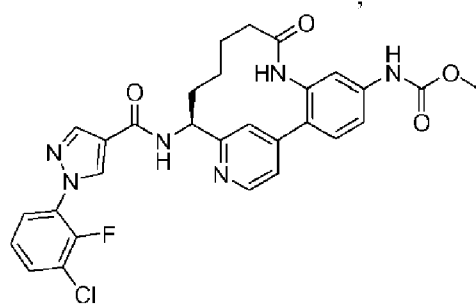
gdje R je



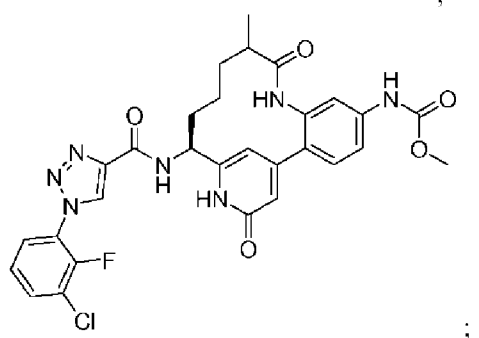
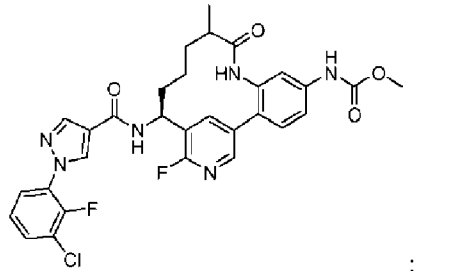
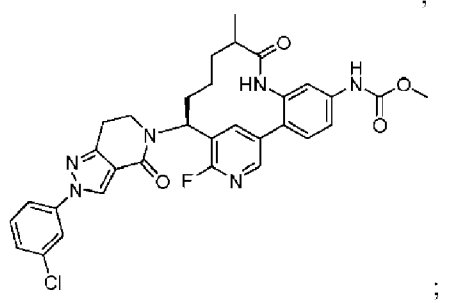
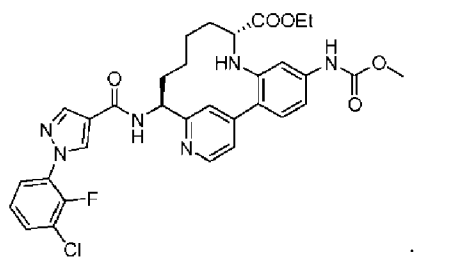
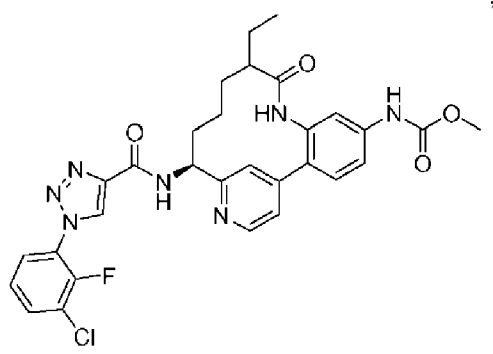
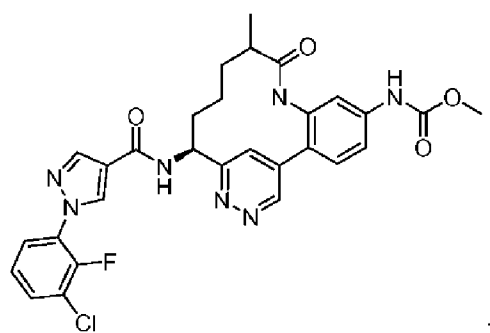
ili

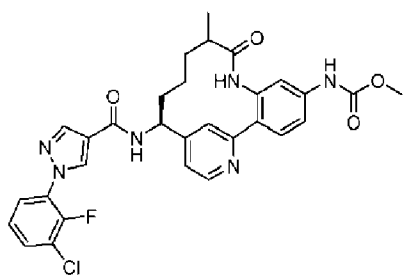


;

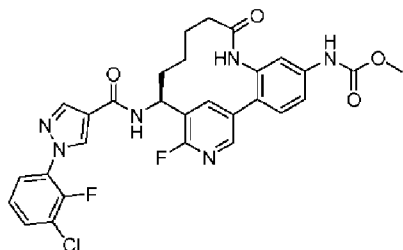


;

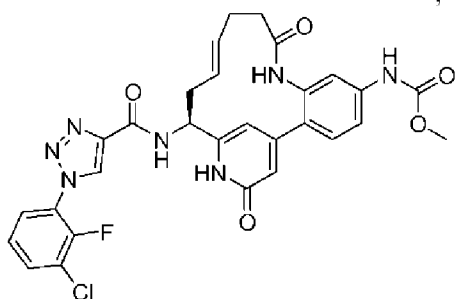




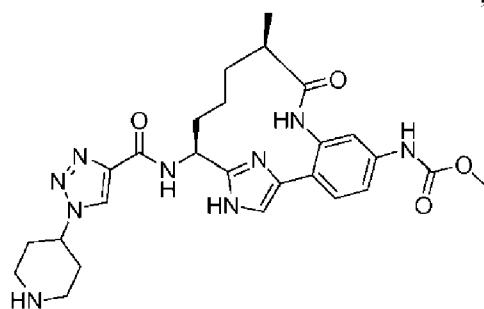
;



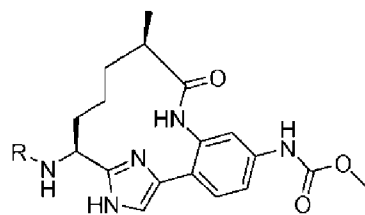
;



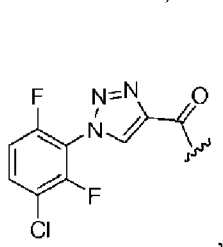
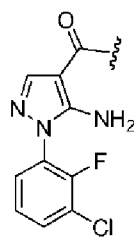
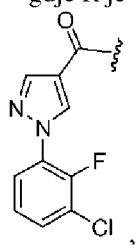
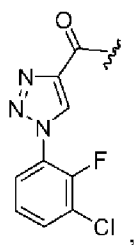
;



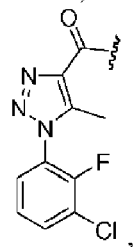
;



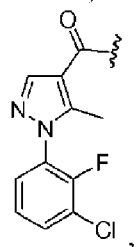
gdje R je



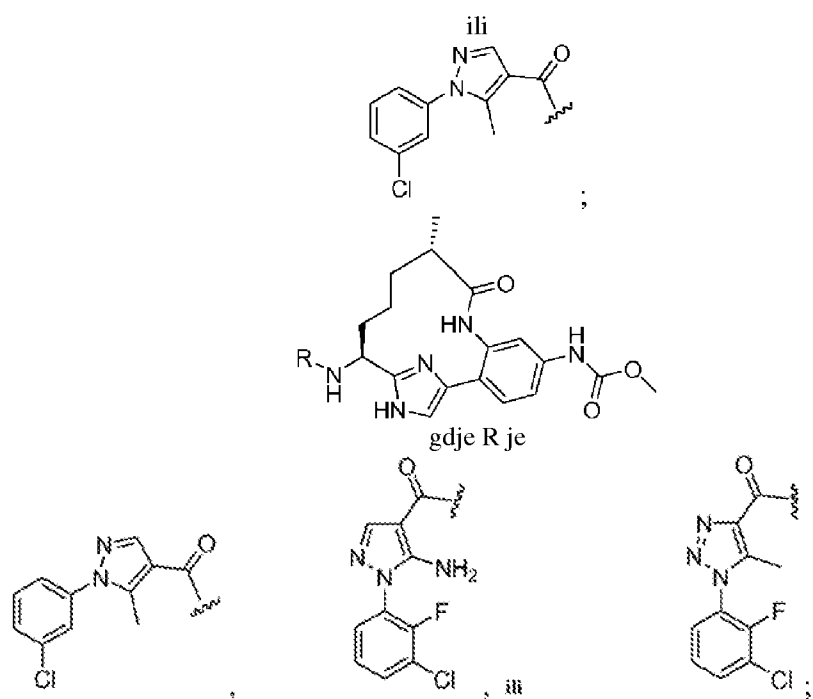
,



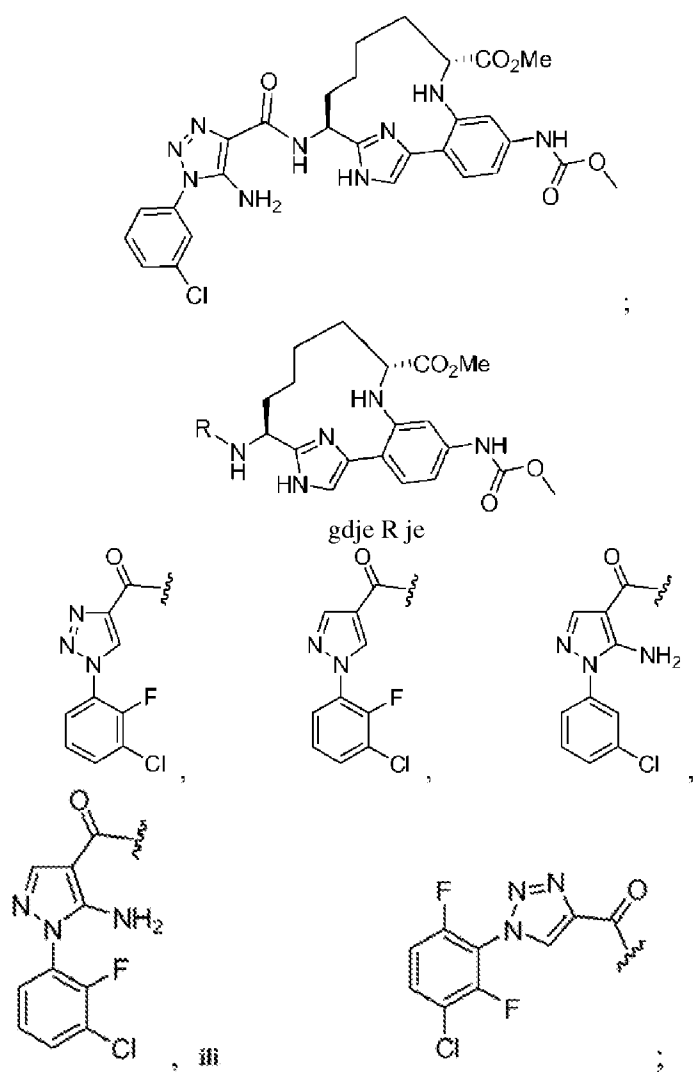
,



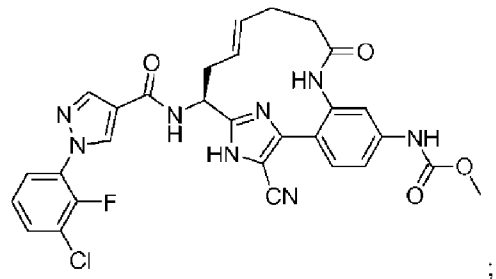
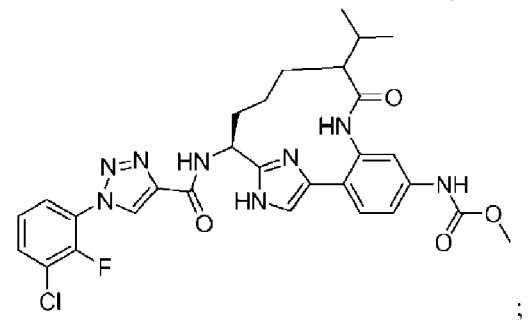
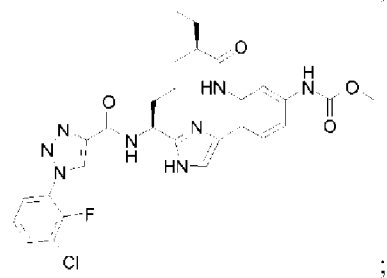
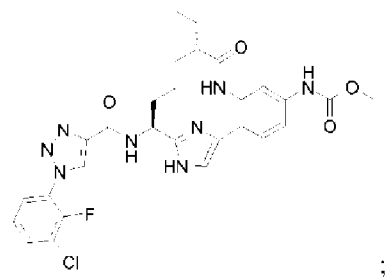
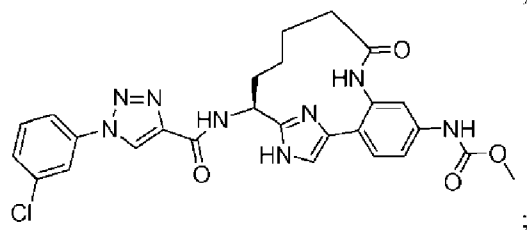
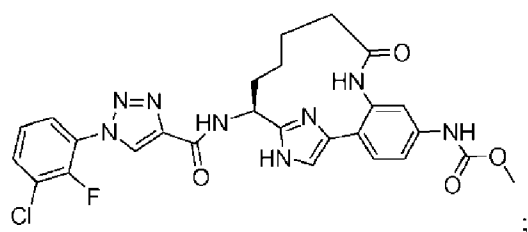
,

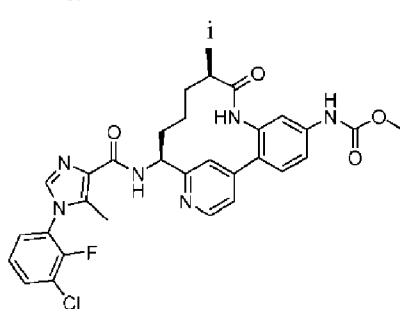
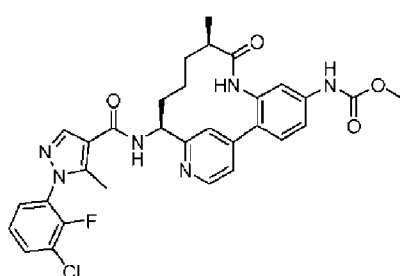
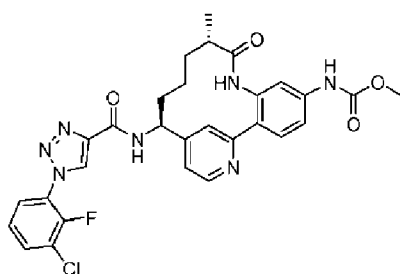
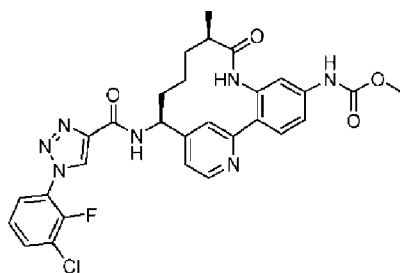
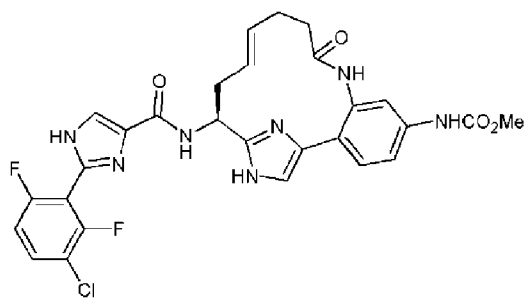


5



10





9. Farmaceutska kompozicija koja sadrži jedno ili više spoja u skladu sa bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8 i farmaceutski prihvatljiv nosač ili otapalo.
10. Spoj iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-8, ili stereoizomer, tautomer, ili farmaceutski prihvatljiva sol tog spoja, za primjenu u liječenju.
11. Terapijski efikasna količina spoja iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-8, ili stereoizomera, tautomera, ili farmaceutski prihvatljive soli tog spoja, za primjenu u liječenju i/ili profilaksi tromboembolijskog poremećaja.
12. Terapijski efikasna količina spoja bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-8, ili stereoizomera, tautomera, ili farmaceutski prihvatljive soli tog spoja, za primjenu prema patentnom zahtjevu 11, gdje tromboembolijski poremećaj je odabran iz grupe koja se sastoji od arterijskih kardiovaskularnih tromboembolijskih poremećaja, venskih kardiovaskularnih tromboembolijskih poremećaja i tromboembolijskih poremećaja u komorama srca ili u perifernoj cirkulaciji.
13. Terapijski efikasna količina spoja bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-8, ili stereoizomera, tautomera, ili farmaceutski prihvatljive soli tog spoja, za primjenu prema patentnom zahtjevu 12, gdje je tromboembolijski poremećaj odabran od nestabilne angine, akutnog koronarnog sindroma, atrijske fibrilacije, infarkta miokarda,

prolaznog ishemijskog napada, infarkta, ateroskleroze, periferne okluzivne arterijske bolesti, venske tromboze, duboke venske tromboze, tromboflebitisa, arterijske embolije, koronarne arterijske tromboze, cerebralne arterijske tromboze, cerebralne embolije, embolije bubrega, plućne embolije i tromboze koja nastaje od medicinskih implantata, uređaja ili procedura u kojima je krv izložena umjetnoj površini koja pospješuje trombozu.