



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171189 T1

HR P20171189 T1

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

(51) MKP:

C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.10.2017.

(21) Broj predmeta: P20171189T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.08.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2011052781
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.02.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11704637.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.02.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011104322
Datum međunarodne objave: 01.09.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2539326 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.01.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2539326 B1
Datum objave europskog patenta: 03.05.2017.

(31) Broj prve prijave: 102010009631 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.02.2010. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

**Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
Monheim am Rhein, DE**

(72) Izumitelji:

Chantal Fürstner, Arnoldstr. 33, 45478 Mülheim/Ruhr, DE
Jörg Keldenich, Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal, DE
Martina Delbeck, Müllerweg 10, 42579 Heiligenhaus, DE
Peter Kolkhof, Falkenberg 121, 42113 Wuppertal, DE
Axel Kretschmer, Am Acker 23, 42113 Wuppertal, DE
Ingo Pluschkell, Krampenhof 4, 44879 Bochum, DE
Elisabeth Pook, Im Lehmbruch 24, 42109 Bochum, DE
**Carsten Schmeck, Carl-Friedrich-Goerdeler-Str. 24, 45472 Mülheim/Ruhr,
DE**
Hubert Trübel, Lante 23, 42281 Wuppertal, DE
PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

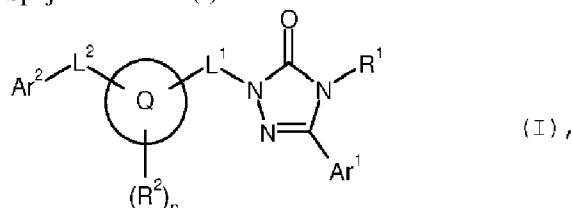
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **BISARIL-VEZANI ARILTRIAZOLONI I NJIHOVA UPORABA**

HR P20171189 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom (I)



u kojoj

R^1 predstavlja (C_1-C_6) -alkil koji može biti jednostruko- do trostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, trifluorometil, okso, hidroksil, metoksi, etoksi, (C_3-C_6) -cikloalkil i fenil,

gdje (C_3-C_6) -cikloalkil može biti supstituiran do dva puta s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, metil, trifluorometil, etil i hidroksil

i

gdje fenil može biti supstituiran do dva puta s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, cijano, metil, difluorometil, trifluorometil, etil, hidroksil, metoksi, trifluorometoksi, etoksi, hidroksikarbonil, metoksikarbonil, etoksikarbonil i aminokarbonil,

ili

predstavlja (C_2-C_6) -alkenil

ili

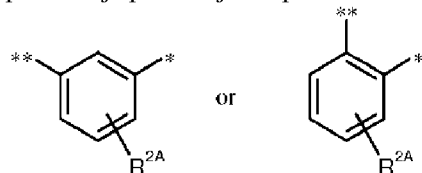
predstavlja (C_3-C_6) -cikloalkil koji može biti jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, metil, trifluorometil, etil i hidroksil,

Ar^1 predstavlja fenil ili tienil, svaki od kojih može biti jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, cijano, metil, trifluorometil, etil, hidroksil, metoksi, trifluorometoksi i etoksi,

L^1 predstavlja skupinu $-CH_2-$ ili $-SO_2-$,

Q predstavlja 5-člani heteroarilni prsten ima do tri heteroatoma u prstenu iz skupine koja sadrži N, O i S ili 6-člani heteroarilni prsten koji ima do dva dušikova atoma u prstenu ili

predstavlja proizvoljno supstituirani fenilni prsten s formulom



u kojoj

* označava točku vezanja na skupinu L^1

i

** označava točku vezanja na skupinu L^2 ,

i

R^{2A} predstavlja vodik, fluor, klor, brom, metil, trifluorometil, hidroksimetil, karbamoiloksimetil, hidroksikarbonil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, aminokarbonil, metilaminokarbonil ili *tert*-butilaminokarbonil,

R^2 predstavlja supstituent odabran iz skupine koja sadrži fluor, klor, brom, (C_1-C_4) -alkil, (C_3-C_6) -cikloalkil, fenil, (C_1-C_4) -alkoksi, hidroksikarbonil, (C_1-C_4) -alkoksikarbonil, aminokarbonil i mono- (C_1-C_4) -alkilaminokarbonil,

gdje supstituent (C_1-C_4) -alkil sa svoje strane može biti supstituiran sa hidroksilom, (C_1-C_4) -alkoksi, karbamoiloksi, hidroksikarbonilom, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilom ili aminokarbonilom ili do tri puta s fluorom

i

gdje supstituent fenil sa svoje strane može biti supstituiran sa fluorom, klorom, metilom ili trifluorometilom,

n predstavlja broj 0 ili 1,

L^2 predstavlja vezu ili predstavlja skupinu s formulom $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ u kojoj

R^{3A} predstavlja vodik ili metil,

R^{3B} predstavlja vodik, (C_1-C_4) -alkil, hidroksikarbonil, (C_1-C_4) -alkoksikarbonil ili aminokarbonil,

gdje (C_1-C_4) -alkil može biti supstituiran sa hidroksilom ili karbamoiloksi,

i

p predstavlja broj 1 ili 2,

gdje u slučaju da se skupina $-CR^{3A}R^{3B}-$ pojavljuje dva puta pojedinačna značenja od R^{3A} i R^{3B} mogu svaki puta biti identična ili različita,

i

Ar² predstavlja fenil koji može biti jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, cijano, difluorometil, trifluorometil, (C₁-C₄)-alkil, metoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi i etoksi,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

2. Spoj s formulom (I) prema zahtjevu 1 u kojoj

R¹ predstavlja (C₁-C₄)-alkil koji može biti jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, trifluorometil, okso, hidroksil i fenil, gdje fenil sa svoje strane može biti supstituiran s radikalom odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil, metoksi, hidroksikarbonil i metoksikarbonil,

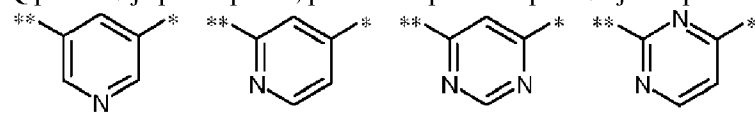
ili

predstavlja alil ili ciklopropil,

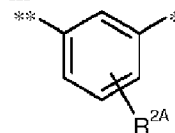
Ar¹ predstavlja fenil ili tienil, od kojih je svaki supstituiran s radikalom odabranim iz skupine koja sadrži fluor i klor,

L¹ predstavlja skupinu -CH₂-,

Q predstavlja piridil prsten, pirimidinil prsten ili proizvoljno supstituirani fenilni prsten s formulom

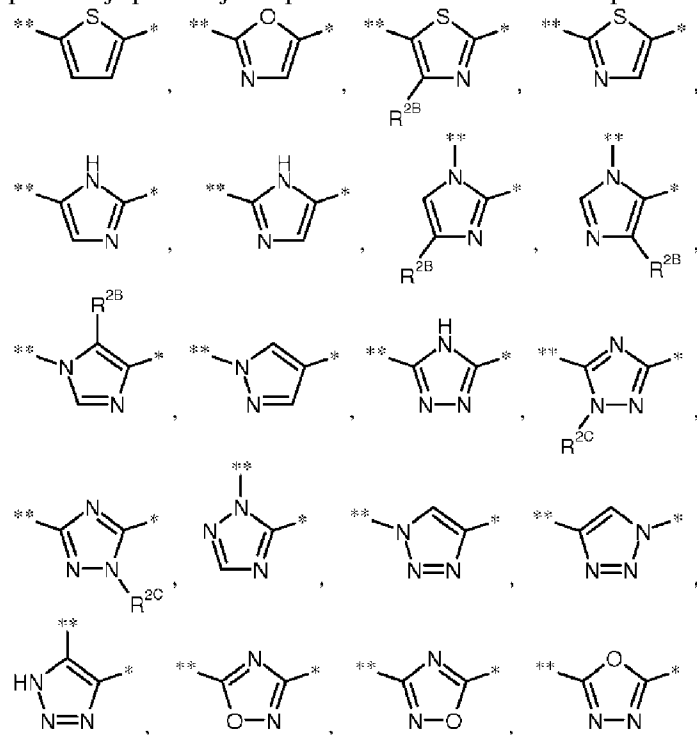


ili

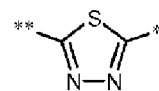


ili

predstavlja proizvoljno supstituirani 5-člani heteroarilni prsten s formulom



ili



u kojoj

* označava točku vezanja na skupinu L¹

i

** označava točku vezanja na skupinu L²,

R^{2A} predstavlja vodik, fluor, klor, brom, metil, trifluorometil, hidroksimetil, karbamoiloksimetil, hidroksikarbonil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, aminokarbonil, metilaminokarbonil ili *tert*-butilaminokarbonil,

R^{2B} predstavlja vodik, metil ili trifluorometil

i

R^{2C} predstavlja vodik ili metil koji može biti supstituiran s hidroksikarbonilom, metoksikarbonilom ili aminokarbonilom,

L^2 predstavlja vezu ili skupinu $-CH_2-$

i

Ar^2 predstavlja fenil koji je jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil, metoksi i trifluorometoksi,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

3. Spoj s formulom (I) prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 2 u kojoj

R^1 predstavlja (C_1-C_4) -alkil koji može biti jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, trifluorometil i hidroksil, ili predstavlja ciklopropil,

Ar^1 predstavlja *p*-klorofenil,

L^1 predstavlja skupinu $-CH_2-$,

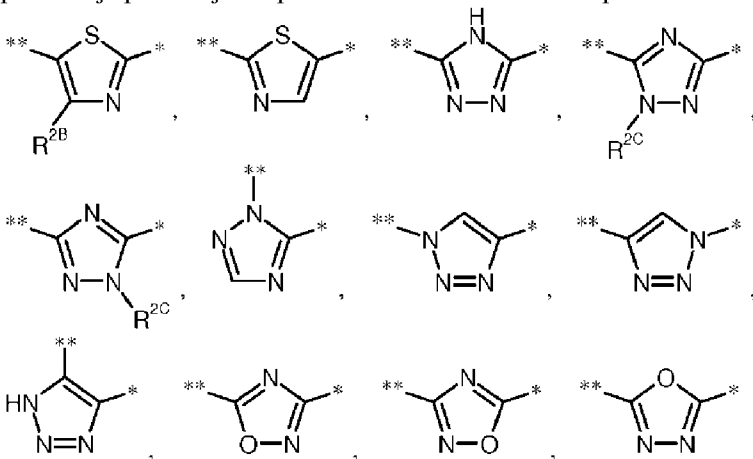
Q predstavlja pirimidinil prsten s formulom



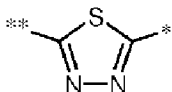
ili

ili

predstavlja proizvoljno supstituirani 5-člani heteroarilni prsten s formulom



ili



u kojoj

* označava točku vezanja na skupinu L^1 i

** označava točku vezanja na skupinu L^2 ,

R^{2B} predstavlja vodik, metil ili trifluorometil i

R^{2C} predstavlja vodik ili metil koji može biti supstituiran s hidroksikarbonilom, metoksikarbonilom ili aminokarbonilom,

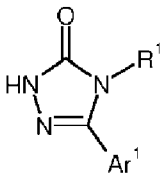
L^2 predstavlja vezu ili skupinu $-CH_2-$

i

Ar^2 predstavlja fenil koji je jednostruko ili dvostruko supstituiran s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koja sadrži fluor, klor, metil, trifluorometil, metoksi i trifluorometoksi,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

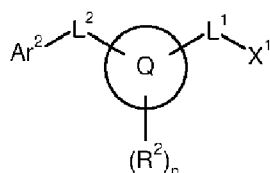
4. Postupak za pripremanje spojeva s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time da** derivat 5-aril-1,2,4-triazolona s formulom (II)



(II),

u kojoj Ar^1 i R^1 imaju značenja navedena u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 reagira u prisutnosti baze ili

[A] sa spojem s formulom (III)



(III),

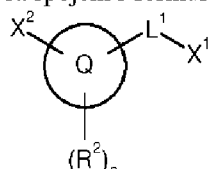
u kojoj Ar^2 , L^1 , L^2 , Q , R^2 i n imaju značenja navedena u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 i

X^1 predstavlja izlaznu skupinu kao što je klor, brom, jod, mesilat ili tozilat,

da se dobije spoj s formulom (I)

ili

[B] u alternativu u slučaju da L^2 u formuli (I) predstavlja vezu i skupina Ar^2 je vezana na ugljikov atom prstena Q sa spojem s formulom (IV)



(IV),

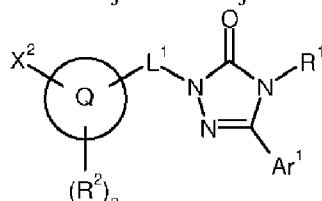
u kojoj L^1 , Q , R^2 i n imaju značenja navedena u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3,

X^1 predstavlja izlaznu skupinu kao što je klor, brom, jod, mesilat ili tozilat

i

X^2 predstavlja izlaznu skupinu, kao što je klor, brom, jod, mesilat ili triflat, koja je vezana na ugljikov atom prstena Q ,

da se dobije intermedijer formule (V)



(V),

u kojoj Ar^1 , L^1 , Q , R^1 , R^2 , X^2 i n imaju gore navedena značenja,

i ovo se zatim spaja u prisutnosti prikladnog katalizatora od prijelaznog metala sa spojem s formulom (VI)

Ar^2-M (VI),

u kojoj Ar^2 ima značenje navedeno u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3

i

M predstavlja skupinu s formulom $-B(OR^4)_2$, $-MgHal$, $-ZnHal$ ili $-Sn(R^5)_3$ u kojoj

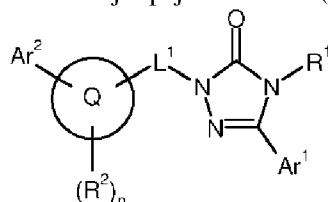
Hal predstavlja halogen, naročito klor, brom ili jod,

R^4 predstavlja vodik ili (C_1-C_4) -alkil ili su oba radikala R^4 spojena jedan na drugi i zajedno tvore most $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ ili $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$

i

R^5 predstavlja (C_1-C_4) -alkil,

da se dobije spoj s formulom (I-A)



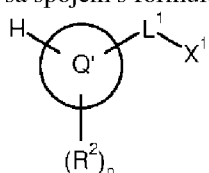
(I-A),

u kojoj Ar^1 , Ar^2 , L^1 , Q , R^1 , R^2 i n imaju gore navedena značenja,

ili

[C] u alternativu za slučaj da L^2 u formuli (I) predstavlja skupinu $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, te je vezana na dušikov atom prstena Q ,

sa spojem s formulom (VII)



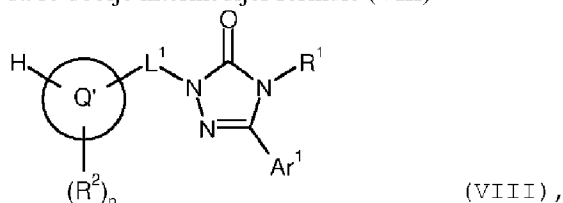
(VII),

u kojoj L^1 , R^2 i n imaju značenja navedena u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3

Q' predstavlja 5-člani heteroarilni prsten, kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 za Q, koji sadrži trovalentni dušikov prstenski atom vezan na naznačeni vodikov atom,

i

X¹ predstavlja izlaznu skupinu kao što je klor, brom, jod, mesilat ili tozilat, da se dobije intermedijer formule (VIII)



u kojoj Ar¹, L¹, Q', R¹, R² i n imaju gore navedena značenja,

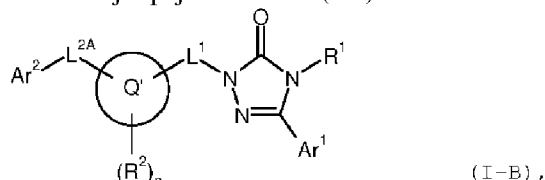
i ovo se zatim N-alkilira u prisutnosti baze sa spojem s formulom (IX)



u kojoj Ar² ima značenje navedeno u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4,

L^{2A} predstavlja skupinu -(CR^{3A}R^{3B})_p-, kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, i

X³ predstavlja izlaznu skupinu kao što je klor, brom, jod, mesilat ili tozilat, da se dobije spoj s formulom (I-B)



u kojoj Ar¹, Ar², L¹, L^{2A}, Q', R¹, R² i n imaju gore navedena značenja, te se nastali spojevi s formulom (I), (I-A) ili (I-B) po potrebi mogu razdvojiti u njihove enantiomere i/ili diastereomere i/ili pretvoriti s odgovarajućim (i) otapalima i/ili (ii) bazama ili kiselinama u njihove solvate, soli i/ili solvate soli.

5. Spoj s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 naznačen time da je za uporabu za liječenje i/ili prevenciju bolesti.

6. Spoj s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 naznačen time da je za uporabu u postupku liječenja i/ili prevencije akutnog i kroničnog zatajenja srca, hiponatrijemije s hipervolemijom i euvolemijom, ciroze jetre, ascitesa, edema i sindroma neprimjerenog lučenja ADH (SIADH).

7. Lijek naznačen time da sadrži spoj s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 u kombinaciji s jednom ili više inertnih, netoksičnih, farmaceutski prikladnih pomoćnih sredstava.

8. Lijek naznačen time da sadrži spoj s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 u kombinaciji s jednim ili više daljnjih aktivnih tvari odabranih iz skupine koja sadrži diuretike, antagoniste angiotenzina AII, inhibitore ACE, blokatore beta-receptora, antagoniste mineralokortikoidnih receptora, organske nitrata, NO donora i pozitivne-inotropne aktivne tvari.

9. Lijek prema zahtjevu 7 ili 8 naznačen time da je uporabu za liječenje i/ili prevencije akutnog i kroničnog zatajenja srca, hiponatrijemije s hipervolemijom i euvolemijom, ciroze jetre, ascitesa, edema i sindroma neprimjerenog lučenja ADH (SIADH).