



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20160100 T1

HR P20160100 T1

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

(51) MKP:

C07C 233/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
C07C 235/38 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.02.2016.

(21) Broj predmeta: P20160100T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 28.01.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012055474
Datum podnošenja međunarodne prijave: 28.03.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12711861.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 28.03.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012139888
Datum međunarodne objave: 18.10.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2697191 A1
Datum objave europske prijave patenta: 19.02.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2697191 B1
Datum objave europskog patenta: 18.11.2015.

(31) Broj prve prijave: 102011007272 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.04.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

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

(72) Izumitelji:

Michael Hahn, Rietherbach 42D, 40764 Langenfeld, DE
Thomas Lampe, Kaiser-Wilhelm-Ring 25, 40545 Düsseldorf, DE
Johannes-Peter Stasch, Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen, DE
Karl-Heinz Schlemmer, Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, DE
Frank Wunder, Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal, DE
Volkhart Min-Jian Li, Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert, DE
Eva-Maria Becker-Pelster, Düsseler Höhe 22, 42327 Wuppertal, DE
Friederike Stoll, Remscheider Str. 22, 40215 Düsseldorf, DE
Andreas Knorr, Trillser Graben 10, 40699 Erkrath, DE
Elisabeth Woltering, Narzissenweg 1B, 40723 Hilden, DE

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

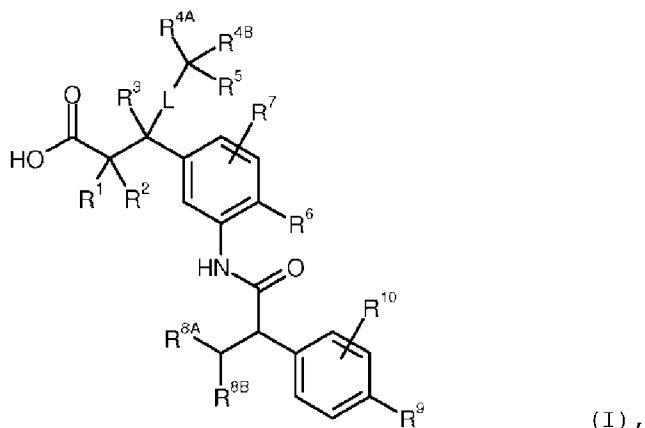
(54) Naziv izuma:

RAZGRANATI DERIVATI 3-FENILPROPIONSKE KISELINE I NJIHOVA UPORABA

HR P20160100 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom (I)

**naznačen time da**

R^1 , R^2 i R^3 međusobno neovisno predstavljaju vodik ili metil,

L predstavlja vezu ili predstavlja $-CH_2-$,

R^{4A} i R^{4B} međusobno neovisno predstavljaju metil, trifluorometil ili etil

ili

R^{4A} i R^{4B} su spojeni jedan na drugi i zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore ciklopropilni ili ciklobutilni prsten koji može biti supstituiran do dva puta sa fluorom,

R^5 predstavlja vodik, fluor, metil ili metoksi,

R^6 predstavlja vodik, fluor, klor, brom, cijano, metil, trifluorometil, etil, metoksi ili trifluorometoksi,

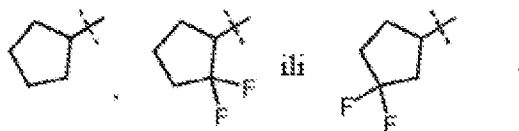
R^7 predstavlja vodik, fluor, klor ili metil,

R^{8A} predstavlja metil ili etil,

R^{8B} predstavlja trifluorometil,

ili

R^{8A} i R^{8B} su spojeni jedan na drugi i zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore proizvoljno difluoro-supstituiran ciklopentilni prsten s formulom



R^9 predstavlja fluor, klor, brom, cijano, (C_1-C_4) -alkil, (C_2-C_4) -alkenil, ciklopropil ili ciklobutil, gdje (C_1-C_4) -alkil i (C_2-C_4) -alkenil mogu biti supstituirani do tri puta sa fluorom i ciklopropil i ciklobutil mogu biti supstituirani do dva puta sa fluorom,

i

R^{10} predstavlja vodik, fluor, klor, metil, trifluorometil, etil ili metoksi,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

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

R^1 predstavlja vodik ili metil,

R^2 predstavlja vodik,

R^3 predstavlja vodik ili metil,

L predstavlja vezu ili predstavlja $-CH_2-$,

R^{4A} i R^{4B} oba predstavljaju metil ili su spojeni jedan na drugi i zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore ciklopropilni ili ciklobutilni prsten koji može biti supstituiran do dva puta sa fluorom,

R^5 predstavlja vodik, fluor, metil ili metoksi,

R^6 predstavlja fluor, klor, metil ili etil,

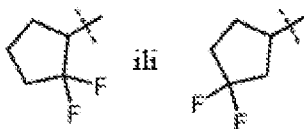
R^7 predstavlja vodik ili fluor,

R^{8A} predstavlja metil,

R^{8B} predstavlja trifluorometil,

ili

R^{8A} i R^{8B} su spojeni jedan na drugi i zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore difluoro-supstituiran ciklopentilni prsten s formulom



R^9 predstavlja fluor, klor, (C_1-C_4) -alkil, (C_2-C_3) -alkenil, ciklopropil ili ciklobutil, gdje (C_1-C_4) -alkil i (C_2-C_3) -alkenil mogu biti supstituirani do tri puta sa fluorom i ciklopropil i ciklobutil mogu biti supstituirani do dva puta sa fluorom,

i

R^{10} predstavlja vodik, fluor, klor, metil ili metoksi, i soli, solvati i solvati njihovih soli.

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

R^1 i R^2 oba predstavljaju vodik,

R^3 predstavlja vodik ili metil,

L predstavlja vezu ili predstavlja $-CH_2-$,

R^{4A} i R^{4B} oba predstavljaju metil ili su spojeni jedan na drugi i zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore ciklopropilni ili ciklobutilni prsten koji može biti supstituiran do dva puta sa fluorom,

R^5 predstavlja vodik, fluor ili metil,

R^6 predstavlja klor,

R^7 predstavlja vodik,

R^{8A} predstavlja metil,

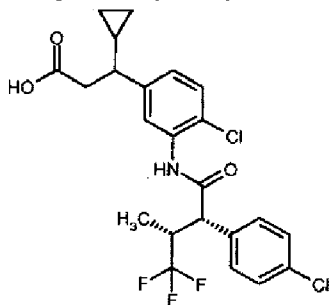
R^{8B} predstavlja trifluorometil,

R^9 predstavlja fluor, klor, metil, trifluorometil, etil, 2,2,2-trifluoroetil, izopropil, *tert*-butil, ciklopropil ili 2,2-difluorociklopropil,

i

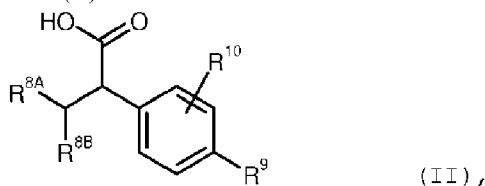
R^{10} predstavlja vodik, fluor, metil ili metoksi, i soli, solvati i solvati njihovih soli.

4. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da odgovara slijedećoj formuli

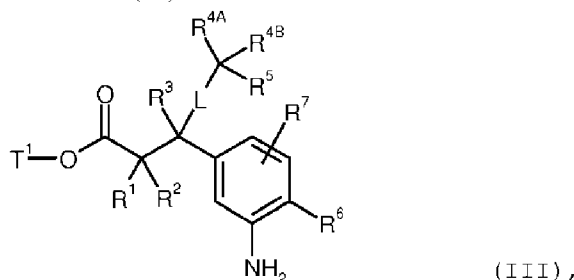


i soli, solvati i solvati njihovih soli.

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



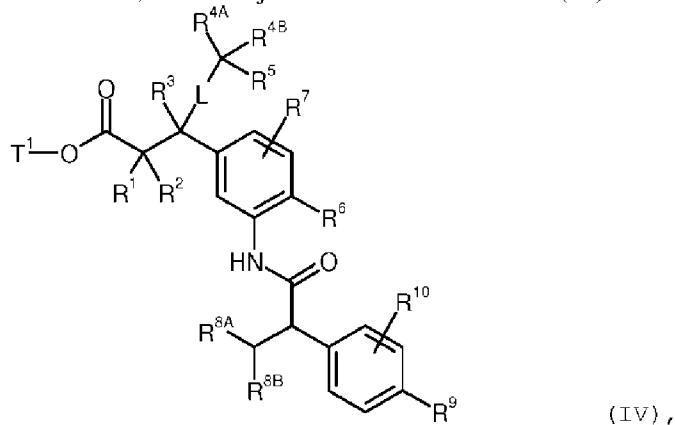
u kojoj R^{8A} , R^{8B} , R^9 i R^{10} imaju značenja navedena u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, vezana u inertnom otapalu pomoću sredstva za kondenzaciju ili putem intermedijera odgovarajućeg karbonil klorida u prisutnosti baze s aminom s formulom (III)



u kojoj L, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 i R^7 imaju značenja navedena u zahtjevima 1 do 4

i

T¹ predstavlja (C₁-C₄)-alkil ili benzil, da se dobije karboksamid s formulom (IV)



u kojoj L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷, R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ i T¹ imaju gore navedena značenja,

i radikal estera T¹ se zatim uklanja pomoću bazične ili kisele solvolize ili, u slučaju da T¹ predstavlja benzil, također pomoću hidrogenolize da se dobije karboksilna kiselina s formulom (I) i spojevi s formulom (I) su proizvoljno odvojeni postupcima poznatim stručnjaku u ovom području tehnike u njihove enantiomere i/ili diastereomere i/ili reaguju s odgovarajućim (i) otapalima i/ili (ii) bazama da se dobiju njihovi solvati, soli i/ili solvati soli.

6. Spoj kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačen time** da je za liječenje i/ili sprječavanje bolesti.
7. Uporaba spoja kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačen time** da je za pripremanje lijeka za liječenje i/ili sprječavanje zatajenja srca, angine pektoris, hipertenzije, plućne hipertenzije, tromboembolijskih poremećaja, ishemija, vaskularnih poremećaja, poremećaja mikrocirkulacije, insuficijencije bubrega, fibroznih poremećaja i arterioskleroze.
8. Lijek **naznačen time** da sadrži spoj kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 u kombinaciji s jednim ili inertnim, ne-toksičnim, farmaceutski prikladnim pomoćnim sredstvima.
9. Lijek **naznačen time** da sadrži spoj kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 u kombinaciji s jednim ili više dodatnih aktivnih spojeva odabranim iz skupine koja sadrži organske nitrata, donore NO, inhibitore cGMP-PDE, stimulatore gvanilatciklaze, sredstva koja imaju antitromboznu aktivnost, sredstva za snižavanje krvnog tlaka, te sredstva koja mijenjaju metabolizam lipida.
10. Lijek prema zahtjevu 8 ili 9 **naznačen time** da je za liječenje i/ili sprječavanje zatajenja srca, angine pektoris, hipertenzije, plućne hipertenzije, tromboembolijskih poremećaja, ishemija, vaskularnih poremećaja, poremećaja mikrocirkulacije, insuficijencije bubrega, fibroznih poremećaja i arterioskleroze.