



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20221373 T1

HR P20221373 T1

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

(51) MKP:

C07D 231/14 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.01.2023.

(21) Broj predmeta: P20221373T

(22) Datum podnošenja : 09.03.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20191747.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.03.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3828173 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.06.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3828173 B1
Datum objave europskog patenta: 31.08.2022.

(31) Broj prve prijave: 201461949808 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.03.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201461981515 P 18.04.2014. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 15759254.4 09.03.2015.

(73) Nositelj patenta: **BioCryst Pharmaceuticals, Inc., 4505 Emperor Blvd., Durham, NC 27703, US**

(72) Izumitelji: **Pravin L. Kotian, 1139 Magnolia Run, Hoover, AL 35226, US
Yarlagadda S. Babu, 4836 Southlake Pkwy, Birmingham, AL 35244, US
Minwan Wu, 2709 Paden Trl., Vestavia Hills, AL 35226, US
Venkat R. Chintareddy, 3134 Renfro Road, Vestavia Hills, AL 35216, US
Satish V. Kumar, 809 Mayapple Ct., Birmingham, AL 35244, US
Weihe Zhang, 2645 Manchester Court, Vestavia, AL 35226, US**

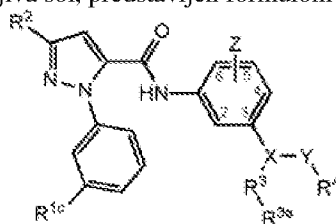
(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SUPSTITUIRANI PIRAZOLI KAO INHIBITORI KALIKREINA U LJUDSKOJ PLAZMI**

HR P20221373 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, predstavljen formulom II:



(II)

5 naznačen time što:

X predstavlja CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)alkil), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(halogen), -C[(C₁-C₈)alkil], -C[(C₄-C₈)karcociklil], -C[(C₁-C₈)supstituiran alkil], -C[(C₂-C₈)alkenil], -C[(C₂-C₈)supstituiran alkenil], -C[(C₂-C₈)alkinil], -C[(C₂-C₈)supstituiran alkinil], -C[aril(C₁-C₈)alkil], ili N;

-Y-R⁴ predstavlja -((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkil)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)cikloalkil(C₁-C₆)alkil]R⁴, -heterociklil-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂R⁴, ili -SR⁴, pri čemu je dio (C₁-C₆)alkil iz -((C₁-C₆)alkil)-R⁴ po izboru supstituiran;

Z je odsutan ili predstavlja jedan ili više supstutuenata neovisno odabranih iz skupine koja sadrži halo, hidroksi, (C₁-C₆)alkil, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksi, aril, ariloksi, amino, amino(C₁-C₆)alkil, -C(O)NH₂, cijano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkil, -SO₂(C₁-C₆)alkil, -SO₂NH₂, (C₃-C₈)cikloalkil, (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_rNR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-(C₁-C₆)alkil, NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, i S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a; ili alternativno Z je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl koji sadrži od 1 do 4 heteroatoma odabrana iz skupine koju čine N, O, i S;

R^{1c} predstavlja halo, amino(C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkoksi, cijano, -C(=NH)NH₂, -CONR^aR^b, -(C₁-C₆)alkilCONR^aR^b, -SO₂CH₃, formil, acil, -NH₂, -C(=NH)NH(OH), -C(=NH)NH(C(O)O-(C₁-C₆)alkil), -C(=NH)NH(C(O)O-(C₁-C₆)haloalkil), -C(=NH)NH(C(O)S-(C₁-C₆)alkil), -C(=NH)NH(C(O)(OCH(C₁-C₆)alkil)OC(O)(C₁-C₆)alkil), po izboru supstituiran aril, ili po izboru supstituiran heteroaril;

R² predstavlja halo, (C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)cikloalkil, (C₁-C₆)fluoralkil, -OCH₃, -Si(CH₃)₃, -CONH₂, -C(O)OH, cijano, ili fenil;

R³ predstavlja -NH-, -O-, po izboru supstituiran aril, heteroaril, fenil, karcociklil, ili heterociklil;

R^{3a} je odsutan ili predstavlja jedan ili više supstutuenata neovisno odabranih iz skupine koja sadrži halo, hidroksi, (C₁-C₆)alkil, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksi, aril, ariloksi, amino, amino(C₁-C₆)alkil, -C(O)NH₂, cijano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkil, -SO₂(C₁-C₆)alkil, -SO₂NH₂, (C₃-C₈)cikloalkil, (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_rNR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-(C₁-C₆)alkil, NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, ili S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a; ili alternativno R^{3a} je 5- ili 6-člani aromatski heterocikl koji sadrži od 1 do 4 heteroatoma odabrana iz skupine koju čine N, O, i S;

R⁴ predstavlja vodik, hidroksi, po izboru supstituiran (C₁-C₆)alkil, po izboru supstituiran (C₃-C₈)cikloalkil, heterociklil(C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)cikloalkil(C₁-C₆)alkil, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)alkil)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)alkil)₂, po izboru supstituiran aril, po izboru supstituiran aril(C₁-C₆)alkil, heteroaril, po izboru supstituiran heteroaril(C₁-C₆)alkil, -CH₂S(C₁-C₆)alkil, amino, ili cijano;

svaki R^a i R^b je neovisno H, (C₁-C₈)alkil, (C₂-C₈)alkenil, (C₂-C₈)alkinil, aril(C₁-C₈)alkil, (C₃-C₈)karcociklil, -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c), ili -SO₂NR^cR^d;

svaki R^c i R^d je neovisno H, (C₁-C₈)alkil, (C₂-C₈)alkenil, (C₂-C₈)alkinil, (C₄-C₈) karcociklil, po izboru supstituiran aril, po izboru supstituiran heteroaril, -C(=O)(C₁-C₈)alkil, -S(O)_n(C₁-C₈)alkil, ili aril(C₁-C₈)alkil; ili kada su R^c i R^d vezani na zajednički atom dušika, tada oni mogu tvoriti 3- do 7-člani heterociklički prsten pri čemu se po izboru ugljikov atom navedenog heterocikličkog prstena može zamijeniti s -O-, -S- ili -NR^a-; n je 2 ili 3;

r je neovisno za svaku pojavu 0, 1, 2, ili 3;

p je neovisno za svaku pojavu 0, 1, ili 2; i

stereokemijska konfiguracija u bilo kojem kiralnom središtu je R, S, ili smjesa R i S.

2. Spoj prema zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol naznačen time što:

X predstavlja CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)alkil), C(NH₂), ili N;

-Y-R⁴ predstavlja -((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkil)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkil)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)cikloalkil(C₁-C₆)alkil]R⁴, -heterociklil-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂R⁴, ili -SR⁴, pri čemu je dio

(C₁-C₆)alkil iz -((C₁-C₆)alkil)-R⁴ po izboru supstituiran;

Z je odsutan ili predstavlja halo, hidroksi, (C₁-C₆)alkil, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksi, aril, ariloksi, amino, amino(C₁-C₆)alkil, -C(O)NH₂, cijano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkil, -SO₂(C₁-C₆)alkil, -SO₂NH₂, ili (C₃-C₈)cikloalkil;

R^{1c} predstavlja halo, amino(C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkoksi, cijano, -SO₂CH₃, formil, acil, ili po izboru supstituiran aril;

R^{3a} je odsutan ili predstavlja jedan ili više supstituenata neovisno odabranih iz skupine koja sadrži halo, hidroksi, (C₁-C₆)alkil, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksi, aril, ariloksi, amino, amino(C₁-C₆)alkil, -C(O)NH₂, cijano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkil, -SO₂(C₁-C₆)alkil, i -SO₂NH₂; i

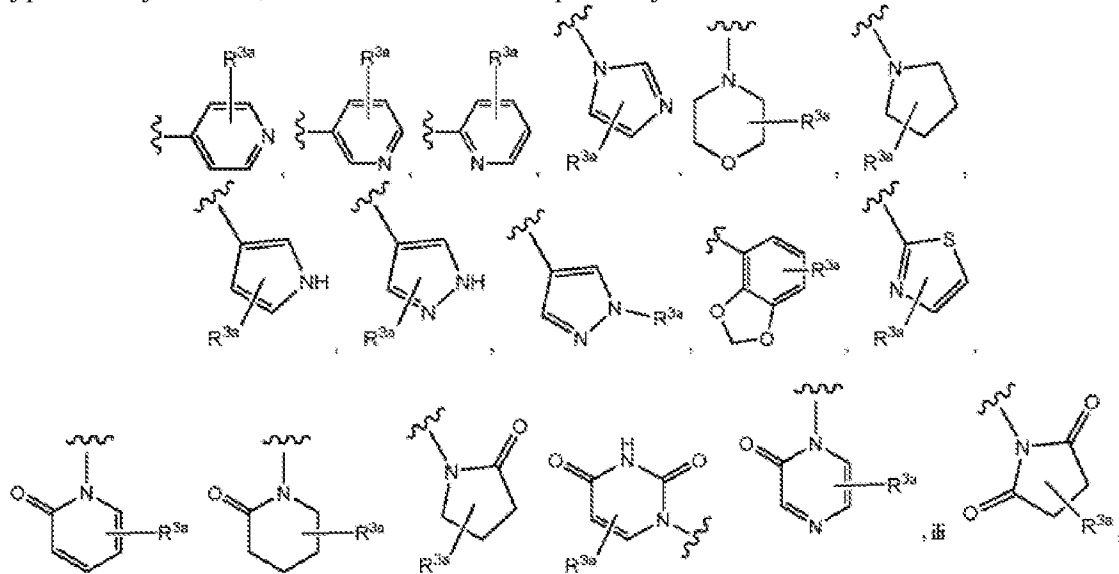
R⁴ predstavlja vodik, hidroksi, po izboru supstituiran (C₁-C₆)alkil, po izboru supstituiran (C₃-C₈)cikloalkil, heterociklil(C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)cikloalkil(C₁-C₆)alkil, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)alkil)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)alkil)₂, po izboru supstituiran aril, po izboru supstituiran aril(C₁-C₆)alkil, heteroaril, po izboru supstituiran heteroaril(C₁-C₆)alkil, -CH₂S(C₁-C₆)alkil, amino, ili cijano.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što X predstavlja CH.

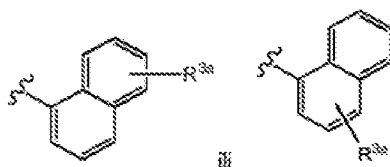
4. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što -X-Y- predstavlja -CHNHCH₂-, -C(OH)CH₂CH₂- ili -CHOCH₂-.

5. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što R³ predstavlja fenilen-R^{3a}.

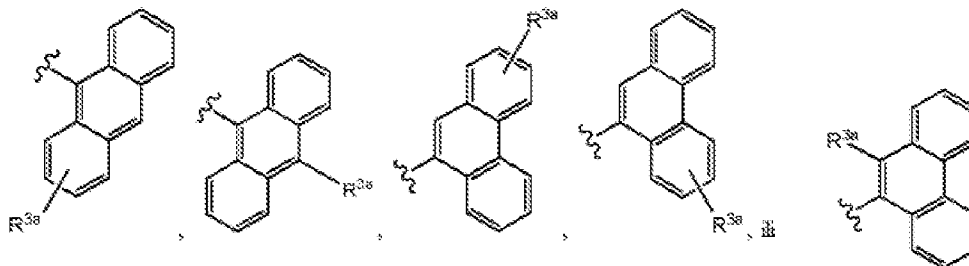
6. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što -R³-R^{3a} predstavlja



po izboru pri čemu -R³-R^{3a} predstavlja



, po izboru pri čemu -R³-R^{3a} predstavlja



7. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što je R^{3a} odsutan.

8. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što je R⁴ ciklopropil.

9. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što R³ je fenil, i R^{3a} je *orto*, *meta*, ili *para* -OH, ili pri čemu R³ je fenil, i R^{3a} je *orto*, *meta*, ili *para* -NH₂, ili pri čemu R³ je fenil, i R^{3a} je *orto*, *meta*, ili *para* -CN.

10. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što Z je odsutan ili pri čemu Z predstavlja fluor ili klor ili 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl, ili 5-(C₃-C₈)cikloalkil, po izboru pri čemu Z predstavlja 6-F.

11. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što R^{1c} predstavlja aminometil ili cijano ili -SO₂CH₃.

12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, naznačen time što R^2 je $-CH_3$, $-CF_3$, *tert*-butil, ciklopropil, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, cijano ili fenil.
13. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-12 i farmaceutski prihvatljiv nosač, po izboru pri čemu je farmaceutski pripravak formuliran za parenteralnu primjenu ili oralnu primjenu, po izboru pri čemu je farmaceutski pripravak formuliran za profilaktičku primjenu ili terapijsko liječenje bolesti ili stanja u kojem je poželjno smanjiti aktivnost kalikreina u plazmi;
 5 pri čemu je bolest ili stanje odabrano iz skupine koju čine moždani udar, upala, reperfuzijska ozljeda, akutni infarkt miokarda, duboka venska tromboza, stanje nakon liječenja fibrinolitikom, angina, edem, angioedem, nasljedni angioedem, sepsa, artritis, krvarenje, gubitak krvi tijekom kardiopulmonalne prenosnice, upalna bolest crijeva, dijabetes melitus, retinopatija, dijabetička retinopatija, dijabetički makularni edem, dijabetička makularna degeneracija, makularni edem povezan sa starenjem, makularna degeneracija povezana sa starenjem, proliferativna retinopatija, neuropatija, hipertenzija, edem mozga, povećano izlučivanje albumina, makroalbuminurija, i nefropatija.
14. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, za uporabu u liječenju ili prevenciji bolesti ili stanja u kojima je poželjno smanjiti aktivnost kalikreina u plazmi; pri čemu je bolest ili stanje odabrano iz skupine koju čine moždani udar, upala, reperfuzijska ozljeda, akutni infarkt miokarda, duboka venska tromboza, stanje nakon liječenja fibrinolitikom, angina, edem, angioedem, nasljedni angioedem, sepsa, artritis, krvarenje, gubitak krvi tijekom kardiopulmonalne prenosnice, upalna bolest crijeva, dijabetes melitus, retinopatija, dijabetička retinopatija, dijabetički makularni edem, dijabetička makularna degeneracija, makularni edem povezan sa starenjem, makularna degeneracija povezana sa starenjem, proliferativna retinopatija, neuropatija, hipertenzija, edem mozga, povećano izlučivanje albumina, makroalbuminurija i nefropatija.
15. Spoj za uporabu prema zahtjevu 14, naznačen time što je bolest ili stanje angioedem.
16. Spoj za uporabu prema zahtjevu 14, naznačen time što je bolest ili stanje nasljedni angioedem.