



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20090629 T1

HR P20090629 T1

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

(51) MKP:

**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.01.2010.

(21) Broj predmeta: P20090629T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 25.11.2009.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2007001135  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.02.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07703379.3  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.02.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007093328  
Datum međunarodne objave: 23.08.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1987026 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 05.11.2008.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1987026 B1  
Datum objave europskog patenta: 26.08.2009.

(31) Broj prve prijave: 102006007146 (32) Datum podnošenja prve prijave: 16.02.2006. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353  
Berlin, DE**

(72) Izumitelji:

**Hans-Georg Lerchen, Sürderstr. 3, 51375 Leverkusen, DE  
Ursula Krenz, Am Kloster 33, 42799 Leichlingen, DE  
Karl-Heinz Schlemmer, Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, DE  
Elisabeth Perzborn, Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, DE  
Joerg Keldenich, Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal, DE**

(74) Zastupnik:

**CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., 10000 Zagreb, HR**

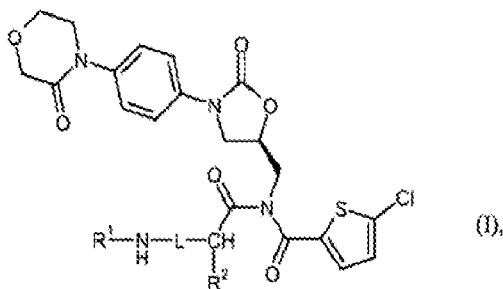
(54) Naziv izuma:

**AMINOACIL-PROLIJEK DERIVATI I LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TROMBOEMBOLIČKIH  
POREMEĆAJA**

HR P20090629 T1

## PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Spoj, **naznačen time**, da je formule (I)



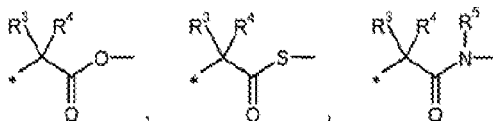
gdje

R<sup>1</sup> je vodik ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil koji može biti supstituiran s hidroksi ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksi,

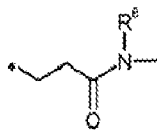
R<sup>2</sup> je vodik ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil,

te

L je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanediil skupina u kojoj jedna CH<sub>2</sub> skupina može biti zamijenjena atomom O, ili je skupina formule



ili



gdje

\* označava točku vezivanja na N atom,

R<sup>3</sup> je bočna skupina prirodne α-amino kiseline ili njezinih homologa ili izomera,

ili

R<sup>3</sup> je vezan na R<sup>1</sup> i skupa formiraju (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ili (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> skupinu,

R<sub>4</sub> je vodik ili metil,

R<sub>5</sub> je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil

te

R<sub>6</sub> je vodik ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil,

i njegove soli, njegovi solvati i solvati njegovih soli.

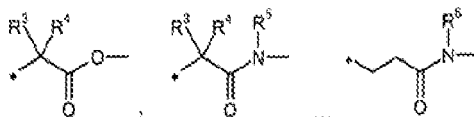
2. Spoj formule (I) u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da

R<sup>1</sup> je vodik ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil,

R<sup>2</sup> je vodik,

te

L je (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanediil skupina ili skupina formule



ili

gdje

\* označava točku vezivanja na N atom,

R<sup>3</sup> je vodik, metil, propan-2-il, propan-1-il, imidazol-4-il-metil, hidroksimetil, 1-hidroksietil, karbamoilmetil, 2-karbamoiletil, 4-aminobutan-1-il, 3-aminopropan-1-il ili 3-gvanidinopropan-1-il,

ili

R<sup>3</sup> je vezan na R<sup>1</sup> i skupa formiraju (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ili (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> skupinu,

R<sub>4</sub> je vodik ili metil,

R<sub>5</sub> je metil,

te

$R_6$  je vodik ili metil,  
i njegove soli, njegovi solvati i solvati njegovih soli.

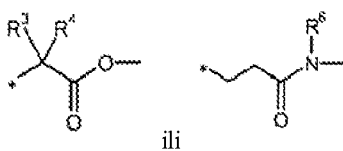
3. Spoj formule (I) u skladu sa zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time**, da

$R^1$  je vodik, metil ili n-butil,

$R^2$  je vodik,

te

L je  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  skupina ili skupina formule



gdje

\* označava točku vezivanja na N atom,

$R^3$  je vodik, metil, propan-2-il, propan-1-il, imidazol-4-il-metil, hidroksimetil, 1-hidroksietil, karbamoilmetil, 2-karbamoiletil, 4-aminobutan-1-il, 3-aminopropan-1-il ili 3-gvanidinopropan-1-il,

ili

$R^3$  je vezan na  $R^1$  i skupa formiraju  $(\text{CH}_2)_3$  ili  $(\text{CH}_2)_4$  skupinu,

$R_4$  je vodik ili metil,

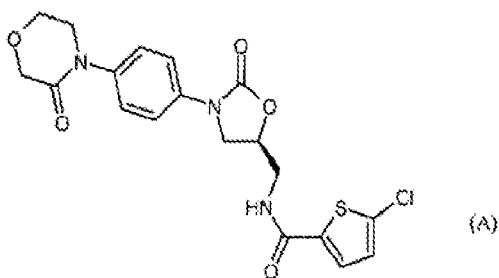
te

$R_6$  je vodik ili metil,

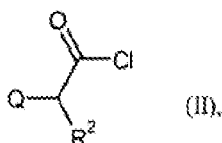
i njegove soli, njegovi solvati i solvati njegovih soli.

4. Postupak pripreve spojeva formule (I) definiranih u zahtjevima 1 do 3, **naznačen time**, da ili

[A] spoj (A)



se inicijalno prevede u inernom otapalu u prisutnosti baze pomoću spoja formule (II)

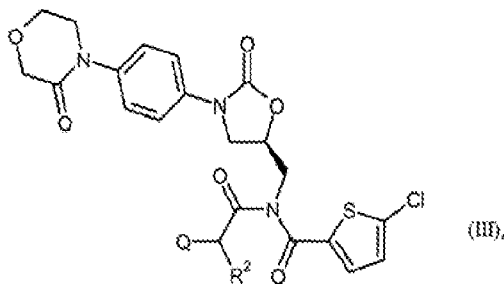


gdje  $R^2$  ima značenje navedeno u zahtjevima 1 do 3,

te

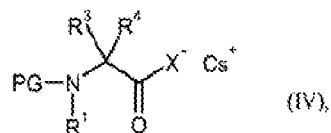
Q je odlazeća skupina poput, na primjer, klora, broma ili joda,

u spoj formule (III)



gdje Q i  $R^2$  imaju gore navedeno značenje,

te on zatim reagira u inernom otapalu sa cezijevom soli  $\alpha$ -amino karboksilne kiseline ili  $\alpha$ -amino tiokarboksilne kiseline formule (IV)

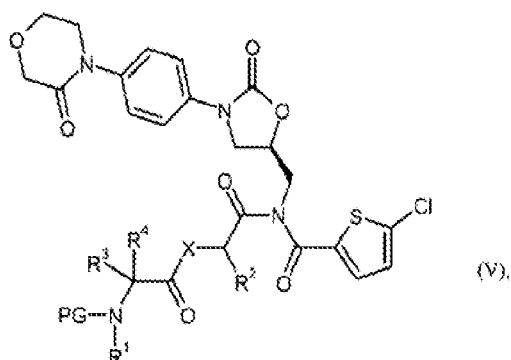


gdje svaki od  $R^1$ ,  $R^3$  i  $R^4$  ima značenje navedeno u zahtjevima 1 do 3, PG je amino zaštitna skupina poput, na primjer, terc-butoksikarbonil (Boc) ili benziloksikarbonil (Z),

te

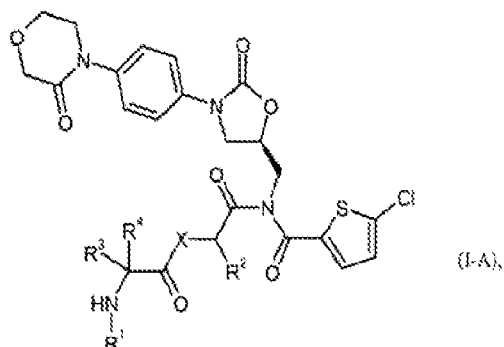
$X$  je  $O$  ili  $S$ ,

dajući spoj formule (V)



gdje svaki od  $R^1, R^2, R^3, R^4, PG$  i  $X$  ima gore navedeo značenje,

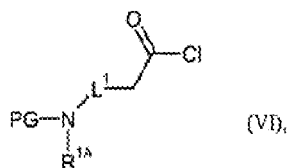
te se neposredno zatim ukloni zaštitna skupina PG što rezultira spojem formule (I-A)



gdje svaki od  $R^1, R^2, R^3, R^4$  i  $X$  ima gore navedeno značenje,

ili

[B] spoj (A) reagira u inertnom otapalu u prisutnosti baze sa spojem formule (VI)

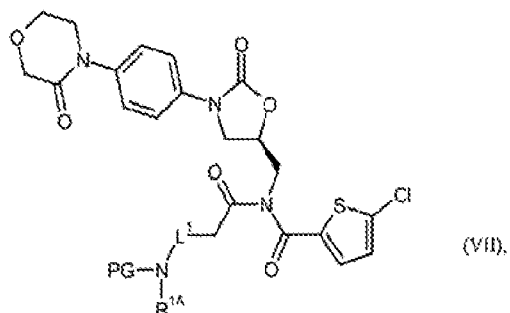


gdje PG ima gore navedeno značenje,

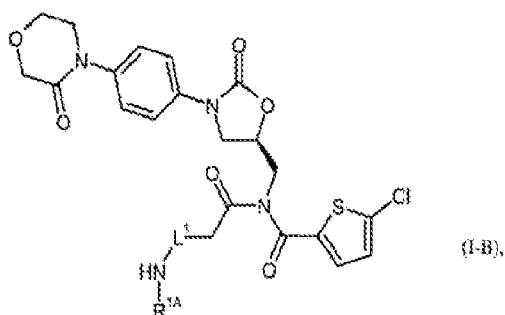
R<sup>1A</sup> je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkil koji može biti supstituiran s hidroksi ili (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoksi,

te

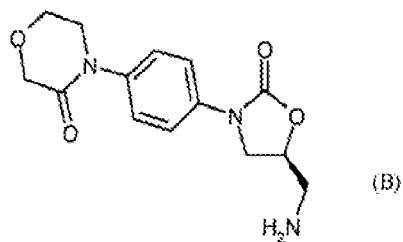
L<sup>1</sup> je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanediil skupina u kojoj jedna CH<sub>2</sub> skupina može biti zamijenjena atomom O, dajući spoj formule (VII)



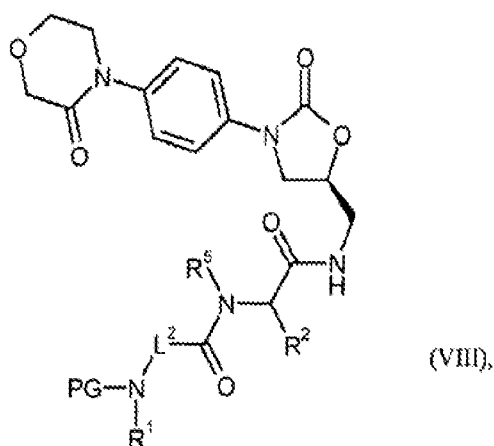
gdje svaki od  $R^{1A}$ ,  $L^1$  i PG ima gore navedeno značenje,  
te se neposredno zatim ukloni zaštitna skupina PG što rezultira spojem formule (I-B)



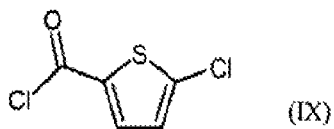
gdje svaki od  $R^{1A}$  i  $L^1$  ima gore navedeno značenje,  
ili  
[C] spoj (B)



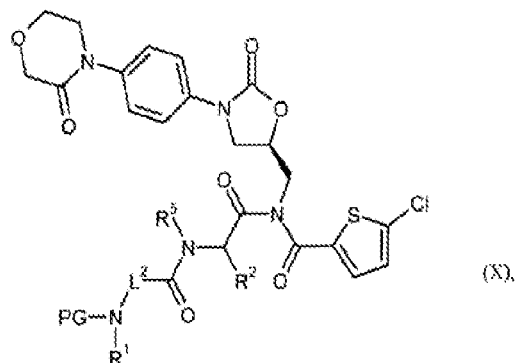
se inicijalno prevede u spoj formule (VIII)



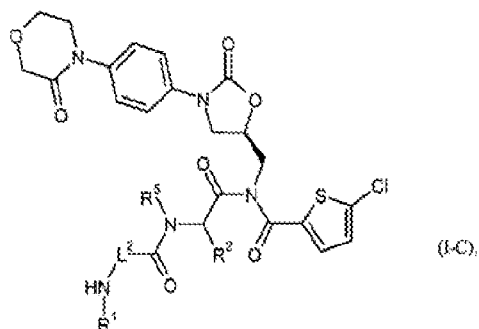
gdje svaki od PG,  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^5$  ima značenje navedeno u zahtjevima 1 do 3,  
te  
 $L^2$  je  $(CH_2)_2$  ili  $CR^3R^4$  skupina u kojoj svaki od  $R^3$  i  $R^4$  ima značenje navedeno u zahtjevima 1 do 3,  
te on zatim reagira u inernom otapalu u prisutnosti baze se spojem formule (IX)



dajući spoj formule (X)

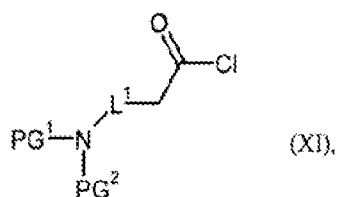


gdje svaki od PG, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> i R<sup>5</sup> ima gore navedeno značenje,  
te se neposredno zatim ukloni zaštitna skupina PG što rezultira spojem formule (I-C)



gdje svaki od L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> i R<sup>5</sup> ima gore navedeno značenje,  
ili

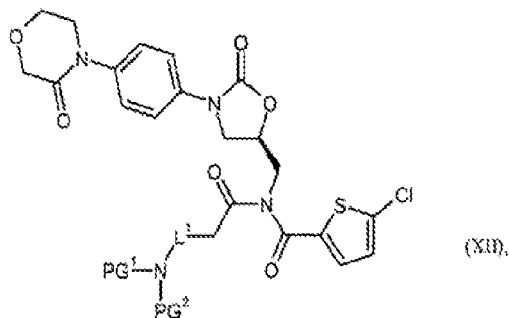
[D] spoj (A) reagira u inernom otapalu u prisutnosti baze sa spojem formule (XI)



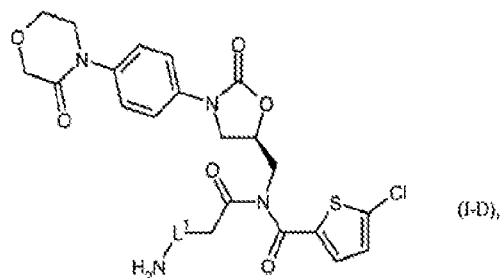
gdje

L<sup>1</sup> je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkanediil skupina u kojoj jedna CH<sub>2</sub> skupina može biti zamijenjena atomom O,  
te

PG<sup>1</sup> i PG<sup>2</sup> su neovisno jedan od drugog, amino zaštitna skupina kao što su, na primjer, terc-butoksikarbonil (Boc), benziloksikarbonil (Z) ili p-metoksibenzil (PMB) i mogu biti jednaki ili različiti,  
dajući spoj formule (XII)



gdje svaki od  $L^1$ ,  $PG^1$  i  $PG^2$  ima gore navedeno značenje, te se neposredno zatim zaštitne skupine  $PG^1$  i  $PG^2$  uklone, istovremeno ili jedna za drugom, što rezultira spojem (I-D)



gdje  $L^1$  ima gore navedeno značenje, te se rezultirajući spojevi formule (I-A), (I-B), (I-C) i (I-D) u svakom slučaju kada je to odgovarajuće prevedu pomoću odgovarajućih (i) otapala i/ili (ii) kiselina, u njihove solvate, soli i/ili solvate soli.

5. Spoj formule (I) definiran u bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da se koristi za liječenje i/ili profilaksu bolesti.
6. Uporaba spoja formule (I) definiranog u bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačena time**, da koristi za pripravu lijeka za liječenje i/ili profilaksu tromboemboličkih poremećaja.
7. Lijek, **naznačen time**, da sadrži spoj formule (I) definiran u bilo kojem zahtjevu 1 do 3, te kada je to odgovarajuće u kombinaciji s inertnim, netoksičnim, farmaceutski prihvatljivim pomoćnim tvarima.
8. Lijek, **naznačen time**, da sadrži spoj formule (I) definiran u bilo kojem zahtjevu 1 do 3 u kombinaciji s dodatnim aktivnim sastojkom.
9. Lijek u skladu sa zahtjevom 7 ili 8, **naznačen time**, da se koristi za liječenje i/ili profilaksu tromboemboličkih poremećaja.
10. Lijek u skladu sa bilo kojim zahtjevom 7 do 9, **naznačen time**, da je za intravenoznu uporabu.
11. Uporaba, **naznačena time**, da se koristi barem jedan spoj formule (I) kako je definiran u bilo kojem zahtjevu 1 do 3, ili lijek kako je definiran u bilo kojem zahtjevu 7 do 10, za pripravu lijeka za liječenje i/ili profilaksu tromboemboličkih poremećaja kod ljudi ili životinja.