



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240678 T1

HR P20240678 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/08 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.08.2024.

(21) Broj predmeta: P20240678T

(22) Datum podnošenja : 07.06.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2018064977
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.06.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18728646.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.06.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018228907
Datum međunarodne objave: 20.12.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3638675 A1
Datum objave europske prijave patenta: 22.04.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3638675 B1
Datum objave europskog patenta: 17.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 17176046
17193252

(32) Datum podnošenja prve prijave: 14.06.2017.
26.09.2017.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(73) Nositelji patenta:

(72) Izumitelji:

Bayer Aktiengesellschaft, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, DE
Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
Martina Delbeck, Müllerweg 10, 42579 Heiligenhaus, DE
Michael Hahn, Rietherbach 42D, 40764 Langenfeld, DE
Thomas Müller, Parkstr. 24, 40764 Langenfeld, DE
Klemens Lustig, Falkenberg 159, 42113 Wuppertal, DE
Karl Collins, Fürstenwall 135, 40215 Düsseldorf, DE
Niels Lindner, Bodelschwinghweg 4, 42115 Wuppertal, DE
Janine Nicolai, Bernhardstr. 56, 45239 Essen, DE
Moritz Beck-Broichsitter, Im Hilsbruch 47, 64291 Darmstadt, DE
Udo Albus, Am Römerkastell 9, 61197 Florstadt, DE
Doris Gehring, Frankfurter Str. 166, 65779 Kelkheim, DE
Björn Rosenstein, Mühlenstr. 2, 63628 Bad Soden-Salmünster, DE

(74) Zastupnik:

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

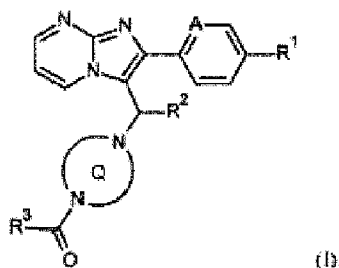
(54) Naziv izuma:

**DIJAZABICIKLICKI SUPSTITUIRANI IMIDAZOPIRIMIDINI I NJHOVA UPOTREBA U
LIJEČENJU POREMEĆAJA DISANJA**

HR P20240678 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)

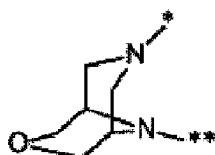


5 naznačen time što

prsten Q predstavlja diazaheterobiciklički sustav formule



ili



10 u kojoj * označava vezu sa susjednom CHR² skupinom i ** vezu s karbonilnom skupinom,

A predstavlja CH ili N,

R¹ predstavlja halogen, cijano, (C₁-C₄)-alkil, ciklopropil ili ciklobutil,

gdje (C₁-C₄)-alkil može biti do tri puta supstituiran s fluorom, a ciklopropil i ciklobutil mogu biti do dva puta

supstituirani s fluorom,

15 R² predstavlja vodik ili metil,

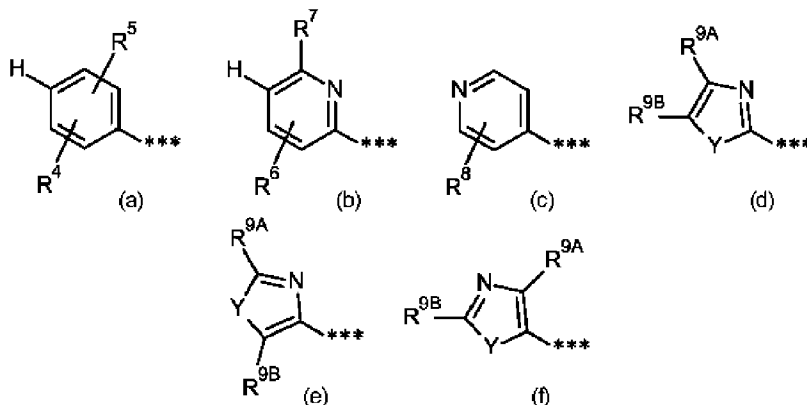
i

R³ predstavlja (C₄-C₆)-cikloalkil u kojoj CH₂ skupina u prstenu može biti zamijenjena s -O-,

ili

20 R³ predstavlja fenilnu skupinu formule (a), piridilnu skupinu formule (b) ili (c) ili azolnu skupinu formule (d),

(e) ili (f)



u kojoj *** označava vezu sa susjednom karbonilnom skupinom i

R⁴ predstavlja vodik, fluor, klor, brom ili metil,

25 R⁵ predstavlja vodik, fluor, klor, brom, cijano, (C₁-C₃)-alkil ili (C₁-C₃)-alkoksi,

gdje (C₁-C₃)-alkil i (C₁-C₃)-alkoksi može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

R⁶ predstavlja vodik, fluor, klor, brom ili metil,

R⁷ predstavlja vodik, (C₁-C₃)-alkoksi, ciklobutiloksi, oksetan-3-iloksi, tetrahydrofuran-3-iloksi, tetrahydro-2H-piran-4-iloksi, mono-(C₁-C₃)-alkilamino, di-(C₁-C₃)-alkilamino ili (C₁-C₃)-alkilsulfanil,

30 gdje (C₁-C₃)-alkoksi može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

R⁸ predstavlja vodik, fluor, klor, brom, (C₁-C₃)-alkil ili (C₁-C₃)-alkoksi,

R^{9A} i R^{9B} su isti ili različiti i neovisno jedan o drugom predstavljaju vodik, fluor, klor, brom, (C₁-C₃)-alkil, ciklopropil ili (C₁-C₃)-alkoksi, gdje (C₁-C₃)-alkil i (C₁-C₃)-alkoksi može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

i

Y predstavlja O ili S,

ili

R^3 predstavlja $-OR^{10}$ ili $-NR^{11}R^{12}$ skupinu u kojoj R^{10} predstavlja (C_1-C_6) -alkil, (C_4-C_6) -cikloalkil ili $[(C_3-C_6)$ -cikloalkil]metil,

R^{11} predstavlja vodik ili (C_1-C_3) -alkil

i

R^{12} predstavlja (C_1-C_6) -alkil, (C_3-C_6) -cikloalkil, fenil ili benzil,

gdje (C_1-C_6) -alkil može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

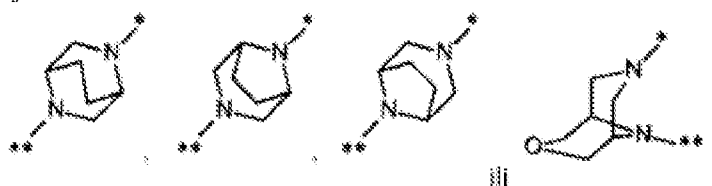
i

gdje fenil i fenilna skupina u benzilu mogu biti do tri supstituirani s identičnim ili različitim radikalima odabranim iz skupine koju čine fluor, klor, metil, etil, trifluormetil, metoksi, etoksi, trifluormetoksi i (trifluormetil)sulfanil, ili

R^{11} i R^{12} su vezani jedan za drugog i, zajedno s atomom dušika na koji su oni vezani, tvore pirolidinski, piperidinski, morfolinski ili tiomorfolinski prsten,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

2. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, naznačen time što prsten Q predstavlja diazaheterobiciklički sustav formule



u kojoj * označava vezu sa susjednom CHR^2 skupinom i ** vezu s karbonilnom skupinom,

A predstavlja CH,

R^1 predstavlja fluor, klor, brom, metil, izopropil, *tert*-butil, ciklopropil ili ciklobutil,

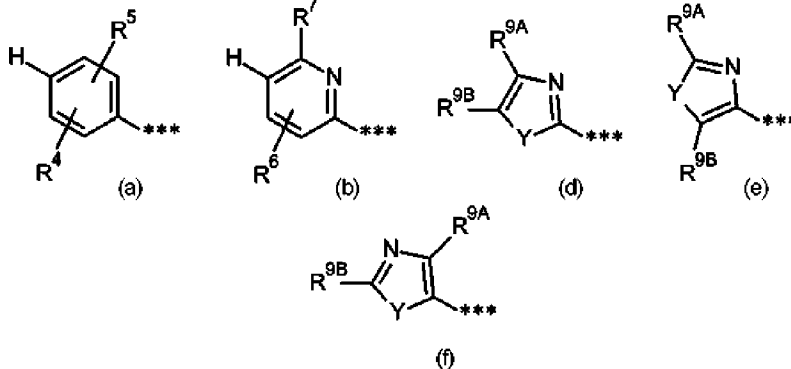
R^2 predstavlja vodik,

i

R^3 predstavlja ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil,

ili

R^3 predstavlja fenilnu skupinu formule (a), piridilnu skupinu formule (b) ili azolnu skupinu formule (d), (e) ili (f)



u kojoj *** označava vezu sa susjednom karbonilnom skupinom i

R^4 predstavlja vodik, fluor ili klor,

R^5 predstavlja fluor, klor, cijano, (C_1-C_3) -alkil, (C_1-C_3) -alkoksi ili trifluormetoksi,

R^6 predstavlja vodik, fluor, klor, brom ili metil,

R^7 predstavlja (C_1-C_3) -alkoksi, ciklobutiloksi ili (C_1-C_3) -alkilsulfanil, gdje (C_1-C_3) -alkoksi može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

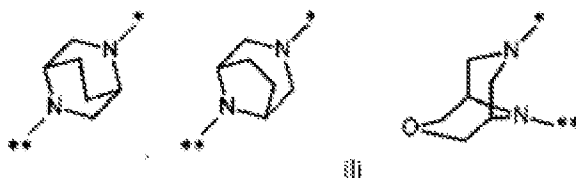
R^{9A} i R^{9B} su isti ili različiti i neovisno jedan o drugom predstavljaju vodik, klor, brom, (C_1-C_3) -alkil ili ciklopropil, gdje (C_1-C_3) -alkil može biti do tri puta supstituiran s fluorom,

i

Y predstavlja O ili S,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

3. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što prsten Q predstavlja diazaheterobiciklički sustav formule



u kojoj * označava vezu sa susjednom CHR^2 skupinom i ** vezu s karbonilnom skupinom,

A predstavlja CH_2 ,

R^1 predstavlja klor, brom, izopropil ili ciklopropil,

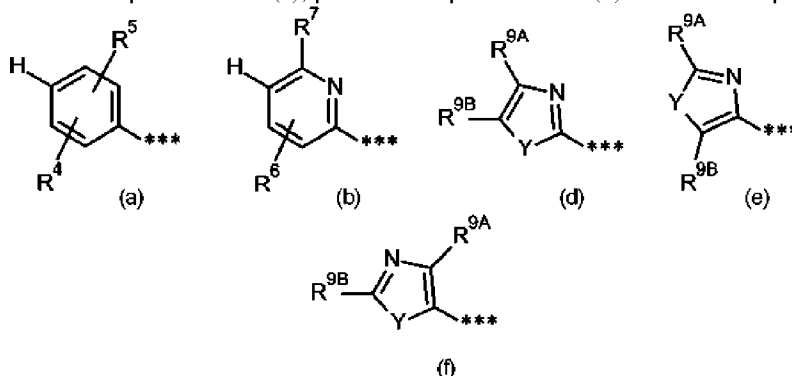
R^2 predstavlja vodik,

i

R^3 predstavlja ciklopentil ili cikloheksil,

ili

R^3 predstavlja fenilnu skupinu formule (a), piridilnu skupinu formule (b) ili azolnu skupinu formule (d), (e) ili (f)



u kojoj *** označava vezu sa susjednom karbonilnom skupinom i

R^4 predstavlja vodik, fluor ili klor,

R^5 predstavlja fluor, klor, metil, izopropil, metoksi ili etoksi,

R^6 predstavlja vodik, fluor, klor, brom ili metil,

R^7 predstavlja metoksi, difluormetoksi, trifluormetoksi, izopropoksi, ciklobutiloksi ili metilsulfanil,

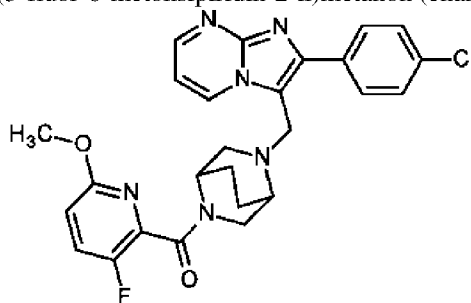
R^{9A} i R^{9B} su identični ili različiti i neovisno jedan o drugom predstavljaju vodik, metil, trifluormetil, etil, izopropil ili ciklopropil,

i

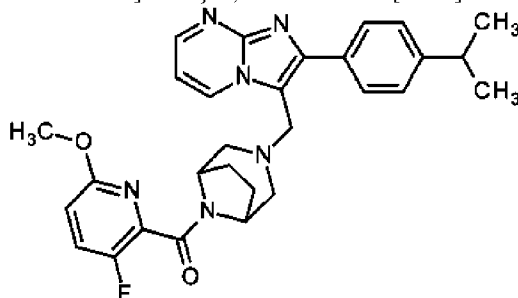
Y predstavlja O ili S,

i soli, solvati i solvati njihovih soli.

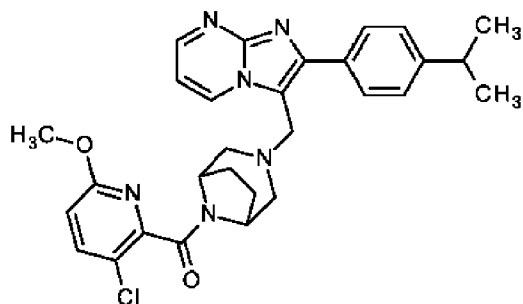
4. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, sa sustavnim nazivom (5{ [2- (4-klorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-okt-2-il)(3-fluor-6-metoksipiridin-2-il)metanon (enantiomer 2) i strukturnom formulom



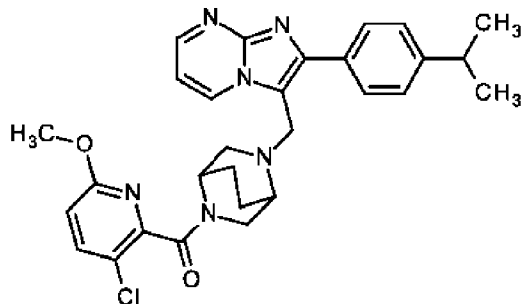
5. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, sa sustavnim nazivom (3-fluor-6-metoksipiridin-2-il)(3-{[2-(4-izopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]okt-8-il)metanon i strukturnom formulom



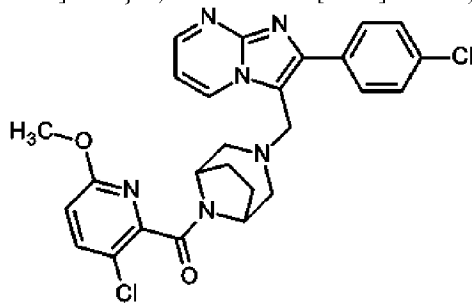
6. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, sa sustavnim nazivom ((3-klor-6-metoksipiridin-2-il)(3-{[2-(4-izopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]okt-8-il)metanon i strukturnom formulom



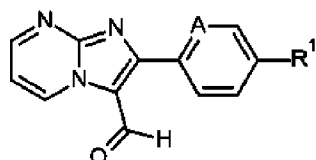
7. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, sa sustavnim nazivom (3-klor-6-metoksipiridin-2-il)(5-{{[2-(4-izopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-2,5-diazabiciklo[2.2.2]okt-2-il)metanon(enantiomer 2) i strukturnom formulom



8. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, sa sustavnim nazivom (3-klor-6-metoksipiridin-2-il)(3-{{[2-(4-klorfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-3,8-diazabiciklo[3.2.1]okt-8-il)metanon i strukturnom formulom

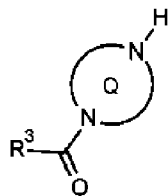


9. Postupak za dobivanje spoja formule (I) kako je definirano u zahtjevima 1 do 3, u kojem radikal R^2 predstavlja vodik, **naznačen time što** spoj formule (II)



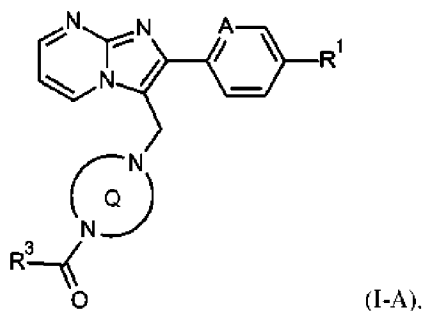
(II),

u kojoj A i R^1 imaju definicije dane u zahtjevima 1 do 3, reagira u prisutnosti prikladnog redukcijskog sredstva ili [A] sa spojem formule (III)



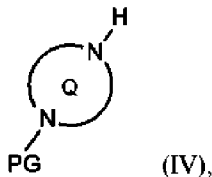
(III),

u kojoj R^3 i prsten Q imaju definicije navedene u zahtjevima 1 do 3 da se dobije spoj formule (I-A)



u kojoj A, R¹, R³ i prsten Q imaju gore navedena značenja
ili

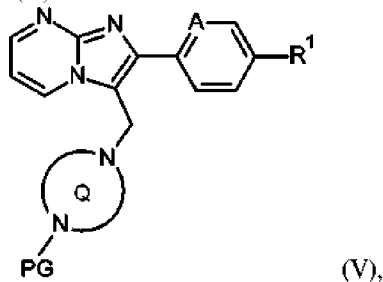
[B] sa zaštićenim diazaheterobicikličkim sustavom formule (IV)



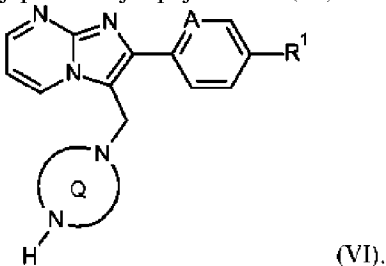
u kojoj prsten Q ima definiciju navedenu u zahtjevima 1 do 3
i

PG predstavlja prikladnu amino zaštitnu skupinu, na primjer *tert*-butoksikarbonil, benziloksikarbonil ili (9H-fluoren-9-ylmetoksi) karbonil

prvo da se dobije spoj formule (V)

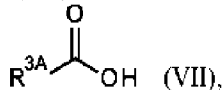


u kojoj A, PG, R¹ i prsten Q imaju gore navedena značenja,
tada se zaštitna skupina PG cijepa i nastaje spoj formule (VI)



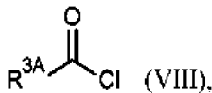
u kojoj A, R¹ i prsten Q imaju gore navedena značenja tada reagira, ovisno o specifičnoj definiciji radikala R³,

[B-1] s karboksilnom kiselinom formule (VII)

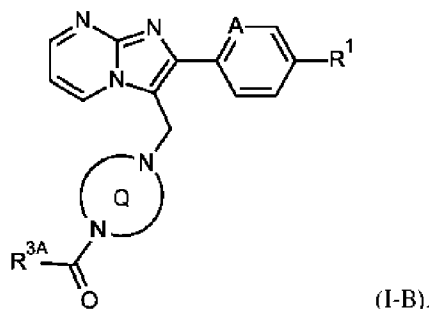


u kojoj

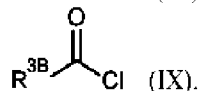
R^{3A} predstavlja (C₄-C₆)-cikloalkil u kojem prsten CH₂ skupina u prstenu može biti zamijenjena s -O-, ili predstavlja fenilnu skupinu formule (a), piridilnu skupinu formule (b) ili (c) ili azolnu skupinu formule (d), (e) ili (f), kako je opisano u zahtjevima 1 do 3, uz aktivaciju funkcije karboksilne kiseline u (VII), ili reagira s odgovarajućim kiselinskim kloridom formule (VIII)



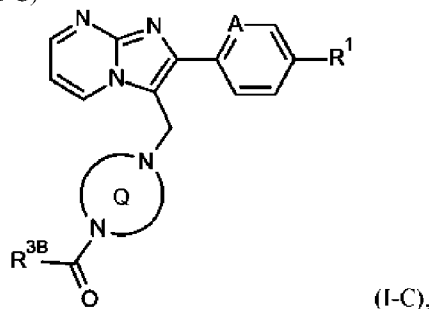
u kojoj R^{3A} ima gore navedeno značenje kako bi se dobio spoj formule (I-B)



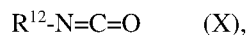
u kojoj A, R¹, R^{3A} i prsten Q imaju gore navedena značenja
ili
[B-2] s kloroformatom ili karbamoil kloridom formule (IX)



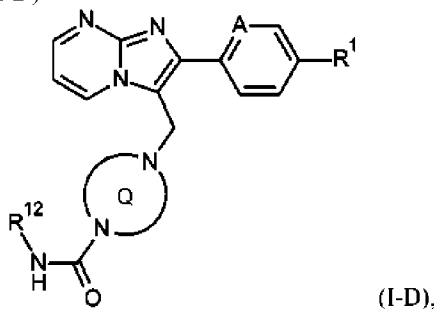
u kojoj
R^{3B} predstavlja -OR¹⁰ ili -NR^{11A}R¹² skupinu u kojoj
R¹⁰ i R¹² ima definicije navedene u zahtjevima 1 do 3
i
R^{11A} ima definiciju za R¹¹ specificiranu u zahtjevima 1 do 3, ali nije vodik,
da se dobije spoj formule (I-C)



u kojoj A, R¹, R^{3B} i prsten Q imaju gore navedena značenja
ili
[B-3] s izocijanatom formule (X)



u kojoj R¹² ima definiciju navedenu u zahtjevima 1 do 3
da se dobije spoj formule (I-D)



u kojoj A, R¹, R¹² i prsten Q imaju gore navedena značenja
i tako dobiveni spojevi formula (I-A), (I-B), (I-C) i (I-D) se izborno odvajaju u njihove enantiomere i/ili
dijastereomere i/ili se izborno prevode s odgovarajućim (i) otapalima i/ili (ii) kiselinama u solvate, soli i/ili
solvate njihovih soli.

10. Spoj kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, naznačen time što se koristi za liječenje i/ili prevenciju bolesti.
11. Spoj kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8 za upotrebu u postupku liječenja i/ili prevencije respiratornih poremećaja, respiratornih poremećaja povezanih sa spavanjem, opstruktivnih apneja u snu, središnjih apneja u snu, hrkanja, srčanih aritmija, neurodegenerativnih poremećaja, neuroupalnih poremećaja i neuroimunoloških poremećaja.
12. Upotreba spoja kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, naznačena time što se koristi za pripremu lijeka za liječenje i/ili prevenciju respiratornih poremećaja, respiratornih poremećaja povezanih sa spavanjem, opstruktivnih apneja u snu, centralnih apneja u snu, hrkanja, srčanih aritmija, neurodegenerativnih poremećaja, neuroupalnih poremećaja i neuroimunoloških poremećaja.

- 5
13. Lijek koji sadrži spoj kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8 u kombinaciji s jednim ili više inertnih, netoksičnih, farmaceutski prikladnih pomoćnih tvari.
 14. Lijek koji sadrži spoj definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8 u kombinaciji s jednim ili više daljnjih aktivnih spojeva odabranih iz skupine koju čine respiratorni stimulansi, psihostimulirajući spojevi, inhibitori ponovne pohrane serotonina, noradrenergički, serotonergički i triciklički antidepresivi, sGC stimulatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora, protuupalni lijekovi, imunomodulatori, imunosupresivi i citotoksični lijekovi.
 15. Lijek prema zahtjevu 13 ili 14 za liječenje i/ili prevenciju respiratornih poremećaja, respiratornih poremećaja povezanih sa spavanjem, opstruktivnih apneja u snu, centralnih apneja u snu, hrkanja, srčanih aritmija, neurodegenerativnih poremećaja, neuropsihičkih poremećaja i neuroimunoloških poremećaja.