



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20200974 T1

HR P20200974 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 02.10.2020.

(21) Broj predmeta: P20200974T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.06.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2015077596
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.11.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15800828.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.11.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016083433
Datum međunarodne objave: 02.06.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3224254 A1
Datum objave europske prijave patenta: 04.10.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3224254 B1
Datum objave europskog patenta: 15.04.2020.

(31) Broj prve prijave: 14195032

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.11.2014.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
Ulrich Bothe, Kavalierstr. 15, 13187 Berlin, DE
Holger Siebeneicher, Kruppstr. 18, 10557 Berlin, DE
Nicole Schmidt, 455 Mission Bay Blvd. South, San Francisco, CA 94158, US
Reinhard Nubbemeyer, Moorweg 96, 13509 Berlin, DE
Ulf Bömer, Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke, DE
Judith Günther, Parkstr. 60, 13187 Berlin, DE
Holger Steuber, Hannoversche Strasse 19A, 10115 Berlin, DE
Martin Lange, Straßburger Str. 9K, 10405 Berlin, DE
Christian Stegmann, Schliemannstr. 39, 10437 Berlin, DE
Andreas Sutter, Pistoriusstr. 7, 13086 Berlin, DE
Alexandra Rausch, Schönhauser Str. 54C, 13158 Berlin, DE
Peter Hauff, Erich-Nehlans-Str.30, 10247 Berlin, DE
Christian Friedrich, Altstädtische Fischerstr. 17, 14770 Brandenburg, DE

(74) Zastupnik:

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

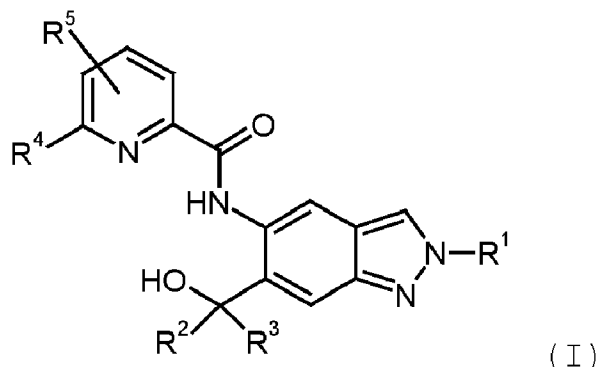
(54) Naziv izuma:

**SUPSTITUIRANI INDAZOLI, POSTUPAK ZA NJIHOVU PRIPREMU, FARMACEUTSKE
FORMULACIJE KOJI IH SADRŽE I NJIHOVA UPOTREBA ZA PRIPRAVU LIJEKOVA**

HR P20200974 T1

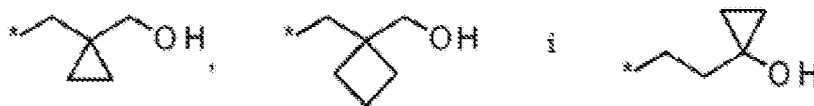
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi opće formule (I)



5 naznačeni time što:

R¹ je C₁-C₆-alkil, gdje je skupina C₁-C₆-alkil nesupstituirana ili mono- ili polisupstituirana istovjetno ili različito s halogenom, hidroksilom, nesupstituiranom ili mono- ili poli-halogen-supstituiranom skupinom C₃-C₆-cikloalkil, ili R⁶ ili skupinom R⁸O, ili skupinom odabranom od:



10 gdje * predstavlja mjesto vezanja skupine za ostatak molekule;
 R² i R³ uvijek imaju istu definiciju i oba su ili vodik ili C₁-C₆-alkil;
 R⁴ je halogen, cijano, nesupstituirana ili jednostruko ili višestruko, istovjetno ili različito supstituirana skupina C₁-C₆-alkil ili nesupstituirana ili jednostruko ili višestruko, istovjetno ili različito supstituirana skupina C₃-C₆-cikloalkil, a supstituenti su odabrani iz skupine koju čine halogen i hidroksil;
 15 R⁵ je vodik, halogen ili nesupstituirana ili mono- ili poli-halogen-supstituirana skupina C₁-C₆-alkil;
 R⁶ je nesupstituirani ili mono- ili di-metil-supstituirani monociklički zasićeni heterocikal koji ima 4 do 6 atoma u prstenu, koja sadrži heteroatom ili heteroskupinu odabranu iz skupine koju čine O, S, SO i SO₂;
 R⁸ je C₁-C₆-alkil, gdje je skupina C₁-C₆-alkil nesupstituirana ili mono- ili polisupstituirana istovjetno ili različito s halogenom;

20 i diastereomeri, enantiomeri, soli, solvati ili solvati njihovih soli.

2. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1, naznačeni time što

R¹ je C₁-C₆-alkil, gdje je skupina C₁-C₆-alkil nesupstituirana ili mono- ili polisupstituirana istovjetno ili različito s fluorom, hidroksilom ili skupinom R⁶ ili R⁸O;
 R² i R³ uvijek imaju istu definiciju i oba su ili vodik ili C₁-C₃-alkil;
 25 R⁴ je halogen, cijano ili C₁-C₃-alkil, gdje je skupina C₁-C₃-alkil nesupstituirana ili mono- ili polisupstituirana istovjetno ili različito s halogenom ili hidroksilom;
 R⁵ je vodik, fluor, klor ili C₁-C₃-alkil;
 R⁶ je oksetanil ili tetrahidrofuraniil;
 R⁸ je nesupstituirana skupina C₁-C₄-alkil ili skupina C₁-C₄-alkil supstituirana s tri fluora.

30 3. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačeni time što R⁴ je difluorometil, trifluorometil ili metil.

4. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1, 2 ili 3, naznačeni time što R⁵ je vodik ili fluor.

5. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1, 2, 3 ili 4, naznačeni time što R² i R³ su oba ili vodik ili metil.

6. Spojevi prema patentnom zahtjevu 2, naznačeni time što

R¹ je C₂-C₆-alkil, gdje je skupina C₂-C₆-alkil nesupstituirana, ili skupina C₂-C₆-alkil je mono-, di- ili supstituirana s tri fluora ili skupina C₂-C₆-alkil je monosupstituirana s hidroksilom, R⁶, ili R⁸O, ili R¹ je oksetanil-supstituirana skupina C₁-C₃-alkil;
 R² i R³ uvijek imaju istu definiciju i oba su ili vodik ili metil;
 R⁴ je nesupstituirana ili mono- ili poli-halogen-supstituirana skupina C₁-C₃-alkil ili skupina C₁-C₃-alkil supstituirana s jednom hidroksil skupinom ili skupina C₁-C₃-alkil supstituirana s jednom hidroksil skupinom i tri fluorova atoma;
 R⁵ je vodik, fluor ili C₁-C₃-alkil;
 R⁸ je C₁-C₄-alkil, gdje je skupina C₁-C₄-alkil nesupstituirana ili mono-, di- ili supstituirana s tri fluora.

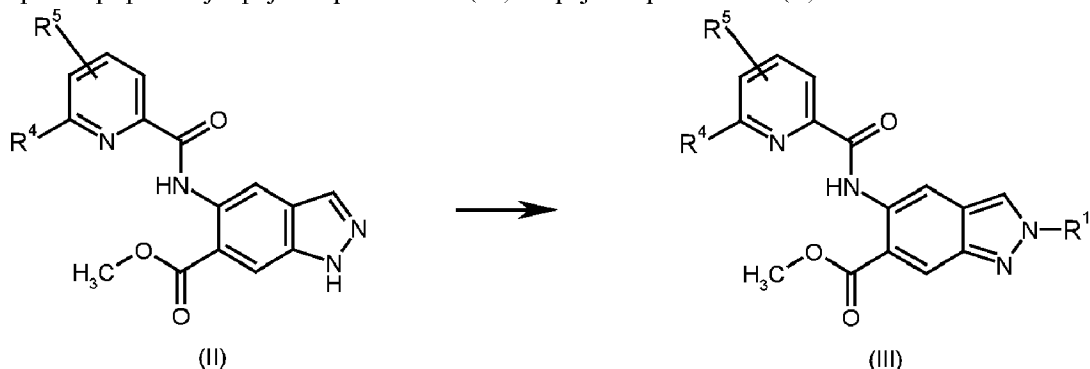
7. Spojevi prema patentnom zahtjevu 6, naznačeni time što

R¹ je skupina C₂-C₃-alkil supstituirana s hidroksilom ili C₁-C₃-alkoksi ili trifluorometoksi ili 2,2,2-trifluoroetoksi ili trifluorometilom ili je oksetan-3-il-supstituirana skupina C₁-C₂-alkil;
 R² i R³ uvijek imaju istu definiciju i oba su vodik ili metil;

R^4 je metil, etil, trifluoro- C_1-C_3 -alkil, difluoro- C_1-C_3 -alkil, hidroksimetil, 1-hidroksietil, 2-hidroksipropan-2-il i 2,2,2-trifluoro-1-hidroksietil;
 R^5 je vodik, fluor ili metil.

8. Spojevi prema patentnom zahtjevu 7, naznačeni time što
 R^1 je 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidroksi-3-metilbutil, 3-hidroksibutil, 3-metoksipropil, 3-hidroksipropil, 3-hidroksi-2-metilpropil, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometoksipropil, 2-metoksietil ili 2-hidroksietil;
 R^2 i R^3 su oba metil ili vodik;
 R^4 je difluorometil, trifluorometil ili metil;
 R^5 je vodik ili fluor.
9. Spojevi prema patentnom zahtjevu 8, naznačeni time što
 R^1 je 3-hidroksi-3-metilbutil, 3-hidroksibutil, 3-hidroksi-2-metilpropil ili 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil;
 R^2 i R^3 su oba metil;
 R^4 je difluorometil ili trifluorometil;
 R^5 je vodik.
10. Spojevi prema patentnom zahtjevu 8, naznačeni time što
 R^1 je 3-hidroksi-3-metilbutil, 3-hidroksibutil, 3-hidroksi-2-metilpropil ili 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil;
 R^2 i R^3 su oba metil;
 R^4 je metil;
 R^5 je fluor, gdje je R^5 u orto položaju prema R^4 .
11. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1-10 naznačeni time što su kako slijedi:
- 1) N-[6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-(2-metoksietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 2) N-[6-(Hidroksimetil)-2-(2-metoksietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 3) N-[6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-(3-metoksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 4) N-[6-(Hidroksimetil)-2-(3-metoksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 5) N-[2-(2-Hidroksietil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 6) N-[6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-(3-hidroksipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 7) N-[2-(2-Hidroksietil)-6-(hidroksimetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 8) N-[6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-(oksetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 9) N-[6-(Hidroksimetil)-2-(oksetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 10) N-[2-(3-Hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 11) 6-(Difluorometil)-N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamid
 - 12) 6-(Difluorometil)-N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(3-hidroksipropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamid
 - 13) N-[6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 14) N-{6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-[3-(trifluorometoksi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 15) N-{6-(2-Hidroksipropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoksi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid
 - 16) 5-Fluoro-N-[2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-karboksamid
 - 17) N-[2-(3-Hidroksi-3-metilbutil)-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-karboksamid
 - 18) 6-(2-Hidroksipropan-2-il)-N-[6-(2-hidroksipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-karboksamid
 - 19) N-{2-[2-(1-Hidroksiciklopropil)etil]-6-(2-hidroksipropan-2-il)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-karboksamid.
12. Spoj opće formule (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 naznačen time što je za liječenje i/ili profilaksu bolesti.
13. Spoj opće formule (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 naznačen time što je za uporabu u postupku za liječenje i/ili profilaksu neoplastičnih poremećaja, dermatoloških poremećaja, ginekoloških poremećaja, kardiovaskularnih poremećaja, plućnih poremećaja, oftalmoloških poremećaja, neuroloških poremećaja, metaboličkih poremećaja, jetrenih poremećaja, upalnih poremećaja, autoimunih poremećaja i bola.
14. Spoj opće formule (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 naznačen time što je za uporabu u postupku za liječenje i/ili profilaksu limfoma, makularne degeneracije, psorijaze, eritemskog lupusa, multiple skleroze, KOPB, gihta, nealkoholnog steatohepatitisa, jetrene fibroze, otpornosti na inzulin, metaboličkog sindroma, spondiloartritisa i reumatoidnog artritisa, endometriozu i bola povezanog s endometriozom i drugih simptoma povezanih s endometriozom kao što su dismenoreja, dispareunija, disurija i dishezija.

15. Spoj opće formule (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 naznačen time što je za uporabu u postupku za liječenje i/ili profilaksu bola uključujući akutni, kronični, upalni i neuropatski bol, po mogućnosti od hiperalgezije, alođinije, bola zbog artritisa (kao što je osteoartritis, reumatoidni artritis i spondiloartritis), predmenstrualni bol, bol povezan s endometriozom, postoperativni bol, bol od intersticijskog cistitisa, CRPS (kompleksni regionalni bolni sindrom), trigeminalne neuralgije, bola zbog prostatitisa, bola uzrokovanog ozljedama leđne moždine, bola izazvanog upalom, bola u donjem dijelu leđa, bola zbog raka, bola povezanog s kemoterapijom, neuropatije uzrokovane liječenjem HIV-a, bola izazvanog opekotinama i kroničnog bola.
16. Lijek naznačen time što sadrži spoj s formulom (I) kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 u kombinaciji s inertnom, netoksičnom, farmaceutski prikladnom pomoćnom tvari.
17. Postupak za pripremanje spojeva opće formule (III) iz spojeva opće formule (II)



naznačen time što

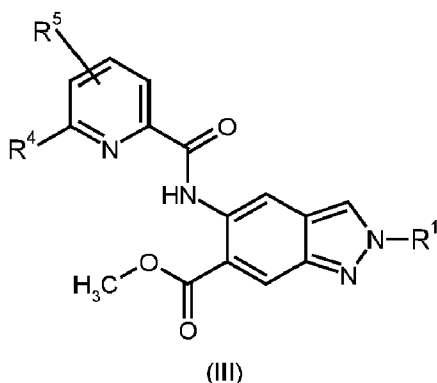
R¹ je 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidroksi-3-metilbutil, 3-metoksipropil, 3-hidroksipropil, 3-hidroksi-2-metilpropil, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometoksipropil, 2-metoksietil ili 2-hidroksietil;

R⁴ je difluorometil, trifluorometil ili metil;

R⁵ je vodik ili fluor;

putem reakcije (II) s odgovarajućim supstituiranim alkil-halogenidima ili alkil 4-metilbenzensulfonatima u prisutnosti kalijevog karbonata.

18. Spojevi opće formule (III)



naznačeni time što

R¹ je 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidroksi-3-metilbutil, 3-metoksipropil, 3-hidroksipropil, 3-hidroksibutil, 3-hidroksi-2-metilpropil, 3-hidroksi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometoksipropil, 2-metoksietil, 2-hidroksietil, ili 2-(1-hidroksiciklopropil) etil;

R⁴ je difluorometil, trifluorometil ili metil; i

R⁵ je vodik ili fluor;

i diastereomeri, enantiomeri, soli, solvati ili solvati njihovih soli.

19. Spojevi opće formule (III), kako slijedi:

metil 5-([(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)karbonil]amino)-2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-karboksilat i metil 2-(3-hidroksi-3-metilbutil)-5-([(6-(trifluorometil)piridin-2-il)karbonil]amino)-2H-indazol-6-karboksilat.