



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20090577 T1

HR P20090577 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

31.12.2009.

(21) Broj predmeta: P20090577T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 30.10.2009.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2004004417
Datum podnošenja međunarodne prijave: 19.10.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04768943.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 19.10.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2005044260
Datum međunarodne objave: 19.05.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1682121
Datum objave europske prijave patenata: 26.07.2006.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1682121
Datum objave europskog patenata: 12.08.2009.

(31) Broj prve prijave: 0324763

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.10.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Oxagen Limited, 91 Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, GB
David Middlemiss, 62 Thorley Hill, Bishop's Stortford, Herts CM23 3NF, GB
Marc Richard Ashton, Evotec OAI Limited, 151 Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY, GB
Edward Andrew Boyd, Evotec OAI Limited, 151 Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY, GB
Frederick Arthur Brookfield, Evotec OAI Limited, 151 Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY, GB
Eric Roy Pettipher, Oxagen Limited, 91 Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 5RY, GB
Mark Whittaker, Evotec (UK) Limited, 114 Milton Park, OX14 4SA Abingdon Oxon, GB
Christopher Palmer, Evotec (UK) Limited, 114 Milton Park, OX14 4SA Abingdon Oxon, GB
Mick Hunter, Oxagen Limited, 91 Milton Park, OX14 4RY Abingdon Oxon, GB

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

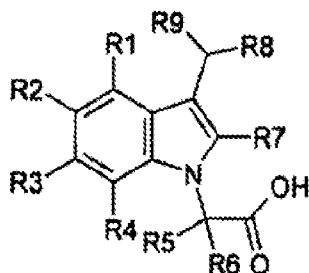
(54) Naziv izuma:

UPOTREBA CRTH2 ANTAGONISTA SPOJEVA U INDUSTRIJI

HR P20090577 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Spoj opće formule (I):



I

naznačen time, da

R^1 , R^3 i R^4 su vodik;

R^2 je halo

- 10 R^5 i R^6 su svaki neovisno vodik, ili C_1 - C_6 alkil ili zajedno s ugljikovim atomom na koji su vezani tvore C_3 - C_7 cikloalkilnu skupinu;

R^7 je vodik ili C_1 - C_6 alkil;

R^8 je fenil, naftalenil, tiazol, bifenil, kinolinil ili kinoksalinilna skupina, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više halo, C_1 - C_6 alkil, $-O(C_1-C_6)alkil$, $-SO_2R^{11}$ ili $-OH$ skupinama;

- 15 svaki R^{11} je neovisno vodik ili C_1 - C_6 alkil;

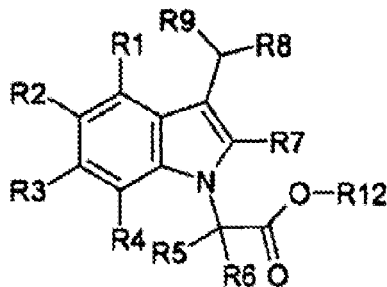
pod uvjetom da

R^8 nije nesupstituirani fenil;

R^9 je vodik, ili C_1 - C_6 alkil;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat, solvat ili kompleks.

- 20 2. Spoj opće formule (II)



II

naznačen time, da su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 i R^9 definirani kao i u zahtjevu 1;

R^{12} je C_1 - C_6 alkil, aril, $(CH_2)_mOC(-O)C_1-C_6alkil$, $(CH_2)_mN(R^{13})_2$, $CH((CH_2)_m(C=O)R^{14})_2$;

m je 1 ili 2;

- 25 R^{13} je vodik ili metil;

R^{14} je C_1 - C_{18} alkil.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da u spoju opće formule (I) ili (II), neovisno ili u bilo kojoj kombinaciji:

R^5 i R^6 su svaki neovisno vodik ili C_1 - C_4 alkil;

- 30 R^7 je vodik ili C_1 - C_6 alkil; i

R^9 je vodik ili C_1 - C_4 alkil.

4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da je R^2 fluoro.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da je najmanje jedan od R^5 i R^6 vodik.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva od 1 do 5, **naznačen time**, da je R^7 metil.

- 35 7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva od 1 do 6, **naznačen time**, da su R^5 , R^6 i R^9 vodik i R^7 je metil.

8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva od 1 do 7, **naznačen time**, da je dio R^8 supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od halo, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_4 haloalkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_4 alkilsulfonyl i hidroksi.

9. Spoj prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da je dio R^8 supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od kloro, fluoro, metil, etil, t-butil, trifluorometil, metoksi, metansulfonyl i hidroksi.

10. Spoj odabran od:

{3-[1-(4-kloro-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-octene kiseline
 {5-fluoro-2-metil-3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-indol-1-il}-octene kiseline
 {3-[1-(4-tert-butil-fenil)-etil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il}-octene kiseline
 {5-fluoro-3-[1-(4-metansulfonil-fenil)-etil]-2-metil-indol-1-il}-octene kiseline
 [5-fluoro-2-metil-3-(1-naftalen-2-il-etil)-indol-1-il]-octene kiseline
 (5-fluoro-2-metil-3-kinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-octene kiseline
 (5-fluoro-2-metil-3-naftalen-2-ilmetil-indol-1-il)-octene kiseline
 [5-fluoro-3-(8-hidroksi-kinolin-2-ilmetil)-2-metil-indol-1-il]-octene kiseline
 (5-fluoro-2-inetil-3-kinoksalin-1-ilmetil-indol-1-il)-octene kiseline
 [5-fluoro-3-(4-metoksi-benzil)-2-metil-indol-1-il]-octene kiseline
 (5-fluoro-2-metil-3-tiazol-2-ilmetil-indol-1-il) etilnog estera octene kiseline
 [3-(4-kloro-benzil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-octene kiseline
 [5-fluoro-2-metil-3-(4-trifluorometil-benzil)-indol-1-il]-octene kiseline
 [5-fluoro-2-metil-3-(4-tert-butil-benzil)-indol-1-il]-octene kiseline
 (3-bifenil-4-ilmetil-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-octene kiseline
 [5-fluoro-3-(4-metansulfonil-benzil)-2-metil-indol-1-il]-octene kiseline
 [5-fluoro-3-(6-fluoro-kinolin-2-ilmetil)-2-metil-indol-1-il]-octene kiseline
 (5-kloro-2-metil-3-kinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-octene kiseline;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat, solvat ili kompleks;
 ili C_1-C_6 alkil, aril, $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ alkil, $(CH_2)_mN(R^{13})_2$, $CH((CH_2)_mO(C=O)R^{14})_2$ esteri bilo kojeg gore navedenog spoja, **naznačen time**, da
 m je 1 ili 2;
 R^{13} je vodik ili metil;
 R^{14} je C_1-C_{18} alkil.

11. (5-fluoro-2-metil-3-kinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat, solvat ili kompleks.

[5-fluoro-3-(4-metansulfonil-benzil)-2-metil-indol-1-il]-octena kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, hidrat, solvat ili kompleks.

12. Postupak za pripremu spoja opće formule (I) prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da proces sadrži hidrolizu spoja opće formule (II) prema zahtjevu 2 i gdje je R^{12} C_1-C_6 alkil.13. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da je za upotrebu u medicini.14. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da je za upotrebu u liječenju ili prevenciji alergijske astme, perenijalnog alergijskog rinitisa, sezonskog alergijskog rinitisa, atopičnog dermatitisa, kontaktne preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis), konjuktivitisa, posebno alergijskog konjuktivitisa, eozinofilnog bronhitisa, alergije na hranu, eozinofilnog gastroenteritisa, upalne bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, mastocitoze, autoimunih bolesti poput hiper IgE sindroma i sistemnog eritematoznog lupusa, psorijaze, akni, multiple skleroze, odbacivanja alotransplantata, reperfuzijske ozljede, kronične opstruktivne plućne bolesti, reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa i osteoartritisa.15. Upotreba spoja kao što je definiran prema bilo kojem od zahtjeva od 1 do 12, **naznačena time**, da je za pripremu sredstva za liječenje ili prevenciju alergijske astme, perenijalnog alergijskog rinitisa, sezonskog alergijskog rinitisa, atopičnog dermatitisa, kontaktne preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis), konjuktivitisa, posebno alergijskog konjuktivitisa, eozinofilnog bronhitisa, alergije na hranu, eozinofilnog gastroenteritisa, upalne bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, mastocitoze, autoimunih bolesti poput hiper IgE sindroma i sistemnog eritematoznog lupusa, psorijaze, akni, multiple skleroze, odbacivanja alotransplantata, reperfuzijske ozljede, kronične opstruktivne plućne bolesti, reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa i osteoartritisa.16. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12 zajedno s farmaceutskim ekscipijentom ili nosačem.17. Sastav prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da je za oralnu, nazalnu, bronhijalnu ili topikalnu primjenu.18. Sastav prema zahtjevu 17 ili 18, **naznačen time**, da sadrži jedan ili više dodatnih aktivnih agensa korisnih u liječenju oboljenja ili stanja posredovanih prostanglandinom D_2 na CRTH2 receptoru.19. Sastav prema zahtjevu 19, **naznačen time**, da su dodatni aktivni agensi odabrani od:

β_2 agonista kao što je salmeterol;
 kortikosteroida kao što je flutikazon;
 antihistamina kao što je loratidin;
 antagonista leukotriena kao što je montelukast;
 terapija anti-IgE antitijelom kao što je omalizumab;
 antiinfektiva poput fusidne kiseline (posebno za liječenje atopičnog dermatitisa);
 antifungicida poput klotrimazola (posebno za liječenje atopičnog dermatitisa);
 imunosupresanata poput takrolima i posebno pimekrolima u slučaju upalne bolesti kože;
 drugih antagonista prostanglandina D_2 koji djeluju na ostale receptore kao što su DP antagonisti;

inhibitora fosfodiesteraze tipa 4 kao što je klonilast,
 lijekova koji moduliraju proizvodnju citokina kao što su inhibitori TNF α konvertirajućeg enzima (TACE);
 lijekova koji moduliraju aktivnost Th2 citokina IL-4 i IL-5 kao što su blokirajuća monoklonalna antitijela i topivi
 receptori;
 5 inhibitora 5-lipoksigenaze poput zileutona.

20. Postupak za proizvodnju farmaceutskog sastava prema bilo kojem od zahtjeva 17 do 20 koji sadrži dovođenje spoja
 prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12 u spoj ili asocijaciju s farmaceutski ili veterinarski prihvatljivim nosačem ili
 sredstvom.
21. Proizvod koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12 i jedan ili više agensa navedenih u zahtjevu 20 kao
 10 kombinirani pripravak za istovremenu, odvojenu ili uzastopnu upotrebu u liječenju ili prevenciji alergijske astme,
 perenijalnog alergijskog rinitisa, sezonskog alergijskog rinitisa, atopičnog dermatitisa, kontaktne preosjetljivosti
 (uključujući kontaktni dermatitis), konjuktivitisa, posebno alergijskog konjuktivitisa, eozinofilnog bronhitisa,
 alergije na hranu, eozinofilnog gastroenteritisa, upalne bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti,
 15 mastocitoze, autoimunih bolesti poput hiper IgE sindroma i sistemnog eritematoznog lupusa, psorijaze, akni,
 multiple skleroze, odbacivanja alotransplantata, reperfuzijske ozljede, kronične opstruktivne plućne bolesti,
 reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa i osteoartritisa.
22. Upotreba prema zahtjevu 16, **naznačena time**, da agens također sadrži dodatni aktivni agens koristan za liječenje
 oboljenja i stanja posredovanih prostanglandinom D₂ na CRTH2 i/ili DP receptoru.
23. Upotreba prema zahtjevu 23, **naznačena time**, da je dodatni aktivni agens jedan od agensa navedenih u zahtjevu 20.