



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20201246 T1

HR P20201246 T1

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

(51) MKP:

C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.11.2020.

(21) Broj predmeta: P20201246T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.08.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016078360
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.11.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16804720.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.11.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017085329
Datum međunarodne objave: 26.05.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3377511 A1
Datum objave europske prijave patenta: 26.09.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3377511 B1
Datum objave europskog patenta: 13.05.2020.

(31) Broj prve prijave: 201520419

(32) Datum podnošenja prve prijave: 19.11.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

EpiEndo Pharmaceuticals ehf., Eiðistorg 13-15, 3rd floor, Innovation House, 170 Seltjarnarnes, IS

(72) Izumitelji:

Fridrik Runar Gardarsson, c/o EpiEndo Pharmaceuticals ehf., Eiðistorg 13-15, 3rd floor, Innovation House, 170 Seltjarnarnes, IS
Fredrik Lehmann, Kanalvägen 61, 191 34 Sollentuna, SE

(74) Zastupnik:

Peter Teodorovic, Luntmakargatan 46, vån 7, 111 37 Stockholm, SE
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

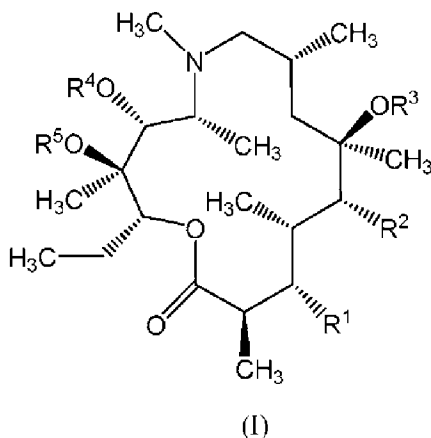
(54) Naziv izuma:

DERIVATI AZITROMICINA SA SVOJSTVIMA OJAČIVAČA EPITELINE BARIJERE

HR P20201246 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

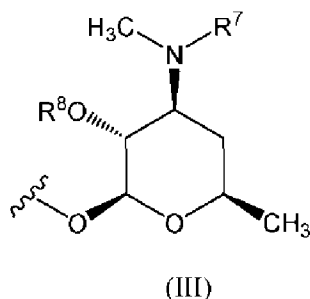
1. Spoj u skladu s formulom (I)



5 naznačen time što

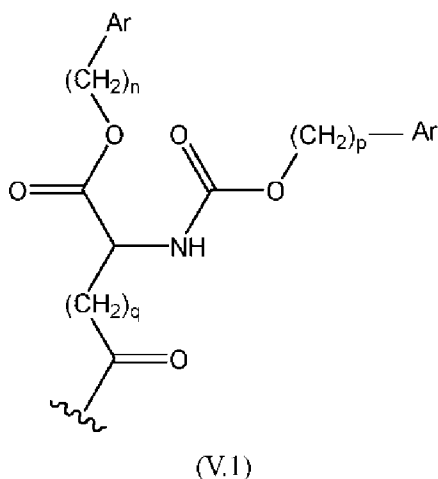
R^1 je OH;

R^2 je u skladu s formulom (III)



gdje

10 R^7 se bira iz skupine koju čine C_{1-6} -alkil, C_{6-14} -aril- C_{1-6} -alkil, C_{3-6} -alkilkarbonil, C_{6-14} -arilkarbonil, C_{1-6} -alkil- C_{6-14} -arilkarbonil, C_{6-14} -arilsulfonil, C_{1-6} -alkil- C_{6-14} -arilsulfonil, C_{6-14} -aril- C_{1-6} -alkilkarbonil, C_{6-14} -aril-O- C_{1-6} -alkilkarbonil, C_{6-14} -aril- C_{1-6} -alkil-O- C_{1-6} -alkil-karbonil, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$, gdje je m od 0 do 6, supstituent formule (V.1)



15 gdje je Ar C_{6-14} -aril, a n, p i q su neovisno od 0 do 6, C_{6-14} -aril- C_{1-6} -alkil-O-CO-NH- C_{1-6} -alkil-CO-, C_{6-14} -arilsulfonil, te C_{1-6} -alkil- C_{6-14} -arilsulfonil, pri čemu alkil i/ili aril u R^7 može biti supstituiran s 1 do 6 halogena i/ili CN; i

20 R^8 se bira iz skupine koju čine C_{6-14} -arilkarbonil, koji može biti supstituiran s 1 do 5 skupina, koje se bira između atoma halogena, C_{1-3} -alkil-sulfonilnih skupina, C_{1-3} -alkilnih skupina i/ili C_{1-3} -alkoksi skupina; C_{3-6} -alkilkarbonil; $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$, gdje je m od 0 do 6, supstituent formule (V.1), kao što je opisan gore, gdje je Ar C_{6-14} -aril, a n, p i q su neovisno od 0 do 6; i heteroarilkarbonil koji ima 5- do 10-eročlani prsten koji sadrži 1, 2 ili 3 heteroatoma, koje se bira iz skupine koju čine O, N i S, prsten heteroarilkarbonila, koji može biti supstituiran s 1 do 3 supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine C_{1-4} -alkil, C_{1-4} -alkoksi, $C_{2,4}$ -alkenil, $C_{2,4}$ -alkenoksi, halogen i CN,

25 pri čemu alkil i/ili aril u R^8 može biti supstituiran s 1 do 6 halogena i/ili CN;

R^3 je H; i

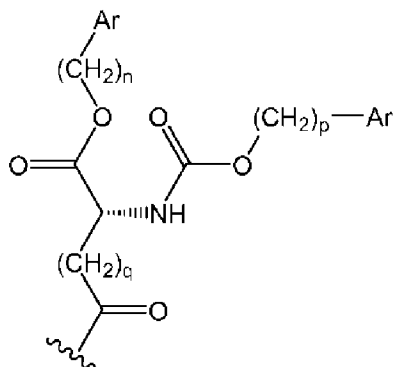
R^4 i R^5 se neovisno bira između H i C_{1-6} -alkilkarbonila, pri čemu alkil može biti supstituiran s 1 do 6 halogena i/ili CN, ili

R^4 i R^5 zajedno tvore jednu karbonylnu skupinu, koja tvori ciklički karbonat s oba atoma kisika na koje je

vezana; ili njegov farmaceutski prihvatljivi ester, amid, karbamat, solvat ili sol, uključujući sol takvog estera, amida ili karbamata, te solvat takvog estera, amida, karbamata ili soli.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što

R^7 se bira iz skupine koju čine C_{1-3} -alkil, C_{6-10} -aril- C_{1-3} -alkil, nerazgranati ili razgranati, po mogućnosti razgranati C_{3-4} -alkilkarbonil, C_{6-10} -arilkarbonil, C_{6-10} -aril- C_{1-3} -alkilkarbonil, C_{6-10} -aril-O- C_{1-3} -alkilkarbonil, C_{6-10} -aril- C_{1-3} -alkil-O- C_{1-3} -alkilkarbonil, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$, gdje je m od 0 do 3, po mogućnosti 1 do 3, najpoželjnije 1 ili 2, dio u skladu s formulom (V.2)



(V.2)

gdje je Ar C_{6-10} -aril, a svaki od n, p i q je neovisno od 0 do 3, po mogućnosti svaki od n i p je neovisno 1 ili 2, a q je 2 ili 3, najpoželjnije svaki od n i p je isti i 1 ili 2, a q je 2 ili 3,

C_{6-10} -aril- C_{1-3} -alkil-O-CO-NH- C_{1-3} -alkil-CO-,

C_{6-10} -arilsulfonyl, te C_{1-3} -alkil- C_{6-10} -arilsulfonyl;

po mogućnosti se R^7 bira iz skupine koju čine metil, sukcinil, benzoil, naftilsulfonyl, metilfenilsulfonyl, izopropilkarbonil, sukcinil, benzilkarbonil, fenoksietilkarbonil, benziloksimetilkarbonil, benzi-O-CO-NH- CH_2 -CO- i a dio u skladu s formulom (V.2), gdje je Ar fenil, n=p=1 i q=2, pri čemu alkil i/ili aril u R^7 može biti supstituiran s 1 do 6, po mogućnosti 1 do 3 halogena i/ili CN; i

R^8 se bira iz skupine koju čine C_{6-10} -arilkarbonil, C_{6-10} -arilkarbonil supstituiran s 1 do 3 halogena atoma, C_{1-2} -alkilne skupine i/ili C_{1-2} -alkoksi skupine, nerazgranati ili razgranati, po mogućnosti razgranati C_{3-4} -alkilkarbonil, $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$, gdje je m od 0 do 3, po mogućnosti 1 do 3, najpoželjnije 1 ili 2,

dio u skladu s formulom (V.2), kao što je opisan gore, gdje je Ar C_{6-10} -aril, a svaki od n, p i q je neovisno od 0 do 3, po mogućnosti svaki od n i p je neovisno 1 ili 2, a q je 2 ili 3, najpoželjnije svaki od n i p je isti i 1 ili 2, a q je 2 ili 3,

C_{1-3} -alkilsulfonyl-bi- C_{6-10} -aril-karbonil, te

heteroarilkarbonil koji ima 5-, 6- ili 10-eročlani prsten koji sadrži 1, 2 ili 3 heteroatoma, poželjnije 1 ili 2 heteroatoma, najpoželjnije 1 heteroatom, gdje se jedan ili više heteroatoma u svakom slučaju bira iz skupine koju čine N, O i S, po mogućnosti iz skupine koju čine N i O, a najpoželjnije je N, prsten heteroarilkarbonila, koji može biti supstituiran s 1 ili 2 supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine C_{1-2} -alkil, C_{1-2} -alkoksi, C_{2-3} -alkenil, C_{2-3} -alkenoksi, halogen, osobito F i Cl, te CN, po mogućnosti kojeg se bira iz skupine koju čine metil, metoksi, F i Cl, najpoželjnije kojeg se bira iz skupine koju čine metil i Cl;

po mogućnosti se R^8 bira iz skupine koju čine izopropilkarbonil, sukcinil, benzoil, jodbenzoil, etilfenilkarbonil, metoksifenilkarbonil, metilsulfonylfenilbenzoil, naftilkarbonil, dio u skladu s formulom (V.2), gdje je Ar fenil, n=p=1 i q=2, pirazolilkarbonil, dimetilpirazolilkarbonil, tiofenil, klortiofenil, piridilkarbonil i kinolilkarbonil, pri čemu alkil, aril i/ili heterocikl u R^8 može biti supstituiran s 1 do 6, po mogućnosti 1 do 3 halogena i/ili CN.

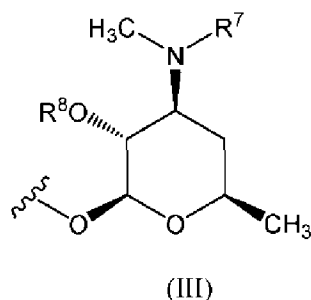
3. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 2, **naznačen time** što

R^7 se bira iz skupine koju čine C_{1-3} -alkil, osobito metil, dio u skladu s formulom (V.2), gdje je Ar fenil, svaki od n i p je isti i 1 ili 2, a q je 2 ili 3, fenil- C_{1-2} -alkil-O-CO-NH- C_{1-2} -alkil-CO- i fenil-O- C_{1-3} -alkilkarbonil, pri čemu alkil, aril i/ili heterocikl u R^7 može biti supstituiran s 1 do 3 halogena i/ili CN; i

R^8 se bira iz skupine koju čine $HOOC-(CH_2)_m-(CO)-$, gdje je m od 1 do 3, po mogućnosti 1 ili 2, najpoželjnije 2, benzoil, metilbenzoil, etilbenzoil, metoksibenzoil, etoksibenzoil, metilsulfonylfenilbenzoil i naftilkarbonil, pri čemu alkil, aril i/ili heterocikl u R^8 može biti supstituiran s 1 do 3 halogena i/ili CN.

4. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što

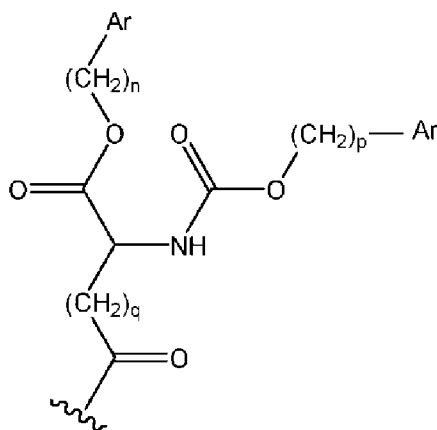
R^2 je u skladu s formulom (III)



gdje

R⁷ je C₁₋₆-alkil; i

R⁸ se bira iz skupine koju čine C₆₋₁₄-arilkarbonil, koji može biti supstituiran s 1 do 5 skupina, koje se bira između C₁₋₃-alkil-sulfonilnih skupina i/ili C₁₋₃-alkilnih skupina; HOOC-(CH₂)_m-(CO)-, gdje je m od 0 do 6, supstituent formule (V.1)



(V.1)

gdje je Ar C₆₋₁₄-aril, a n, p i q su neovisno od 0 do 6;R³ je H; i R⁴ i R⁵ su oboje H;

ili njegov farmaceutski prihvatljivi ester, amid, karbamat, solvat ili sol, uključujući sol takvog estera, amida ili karbamata, te solvat takvog estera, amida, karbamata ili soli.

5. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine
- (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-benzoat (Primjer 2);
- (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-4-(4-metansulfonilfenil)benzoat (Primjer 12);
- (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metil-4-(*N*-metilnaftalen-2-sulfonamido)oksan-3-il-benzoat (Primjer 13);
- {2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-4-iodobenzoat (Primjer 14);
- 1-benzil-(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-(2*R*)-2-[[*(benziloksi)karbonil*]amino]pentandioat (Primjer 15);
- 4-[[*(2S,3R,4S,6R)*-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il]oksi]-4-oksobutanska kiselina (Primjer 17);
- (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-piridin-3-karboksilat (Primjer 19);
- [[*(2S,3R,4S,6R)*-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-miltetrahidropiran-3-il]-2,5-dimetilpirazol-3-karboksilat (Primjer 20);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-5-chlorotiofene-2-karboksilat (Primjer 21);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-4-etilbenzoat (Primjer 22);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-4-metoksibenzoat (Primjer 23);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-naftalen-2-karboksilat (Primjer 24);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-kinolin-3-karboksilat (Primjer 25);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-2-metilpropanoat (Primjer 31);

a po mogućnosti ga se bira iz skupine koju čine

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-benzoat (Primjer 2);

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10S,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il-4-(4-metansulfonilfenil)benzoat (Primjer 12);

4-[[*(2S,3R,4S,6R)*-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadekan-11-il]oksi]-6-metiloksan-3-il]oksi]-4-oksobutanska kiselina (Primjer 17);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-4-etilbenzoat (Primjer 22);

[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-2-[[*(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)*-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-okso-1-oksa-6-azaciklopentadec-11-il]oksi]-6-metiltetrahidropiran-3-il]-naftalen-2-karboksilat (Primjer 24).

6. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži najmanje jedan spoj Formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5 i najmanje jednu farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.

7. Spoj ili pripravak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi kao medikament.

8. Spoj ili pripravak u skladu s patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju bolesti ili stanja uzrokovanog greškom u epitelnim stanicama ili tkivu, ili bolesti ili stanja koja se poboljšava ojačavanjem ili obnavljanjem funkcije epitelne barijere.

9. Spoj ili pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačeni time** što je bolest ili stanje bolest dišnih puteva, a epitelno tkivo je epitelno tkivo dišnog sustava, osobito dio dišnog sustava kojeg se bira iz skupine koju čine nos, nosna šupljina, sinusi, grkljan, dušnik, bronhi, bronhiole, terminalni dišni putevi i alveole.

10. Spoj ili pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 8 ili 9, **naznačeni time** što je stanje urođena, kronična, trajna ili produljena bolest dišnih puteva, koju se primjerice bira iz skupine koju čine astma, kronična opstruktivna plućna bolest (COPD), cistična fibroza (CF), bronhiektazija koja nije CF, kronični rinosinusitis, difuzni panbronhioletis (DPB), kronični bronhitis, obliterirajući bronhioletis uz organizirajuću pneumoniju (BOOP), primarno ili sekundarno u odnosu na kemoterapiju ili status nakon presađivanja, sindrom dišnih tegoba kod dojenčadi (IRDS) i njegova dugotrajna komplikacija, bronhopulmonalna dizplazija, neuromuskularna respiratorna depresija i/ili zatajenje, pneumonija (osobito community-acquired pneumonija) i stanja uzrokovana i povezana s respiratornim sincicijskim virusom (RSV) i srodnim virusima, primjerice ljudskim metapneumovirusom, poput kroničnog hripanja kod dojenčadi i srodne bronhijalne preosjetljivosti kod astme u dječjoj dobi.

11. Spoj ili pripravak namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačeni time** što se bolest ili poremećaj obično povezuje s upalom koja se poboljšava ojačavanjem ili obnavljanjem funkcije epitelne barijere, gdje se navedenu bolest ili poremećaj po mogućnosti bira iz skupine koju čine sindrom sistemnih upalnih tegoba (SIRS), sindrom dišnih tegoba kod odraslih (ARDS), upalna bolest crijeva, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest.