



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191433 T1

HR P20191433 T1

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

(51) MKP:

C07C 229/00 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.11.2019.

(21) Broj predmeta: P20191433T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 07.08.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2010022090
Datum podnošenja međunarodne prijave: 26.01.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10734002.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 26.01.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010085797
Datum međunarodne objave: 29.07.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2389352 A2
Datum objave europske prijave patenta: 30.11.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2389352 B1
Datum objave europskog patenta: 08.05.2019.

(31) Broj prve prijave: 147270 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.01.2009.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelji patenta:

**The Trustees of the University of Pennsylvania, 3160 Chestnut Street,
Suite 200, Philadelphia, PA 19104, US
AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge CB2 0AA,
GB**

(72) Izumitelji:

**David W. Christianson, 160 Carnoustie Way, Media, PA 19063, US
Bruce Edward Tomczuk, 333 Sonnet Lane, Collegeville, PA 19426, US
Richard Scott Pottorf, 74 Monroe Avenue, Belle Mead, NJ 08502, US
Andrew Vargha Colasanti, 1876 Lamberts Mill Road, Scotch Plains, NJ
07076, US
Gary Lee Olson, 1505 Coles Avenue, Mountainside, NJ 07092, US**

(74) Zastupnik:

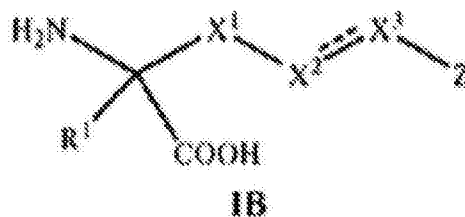
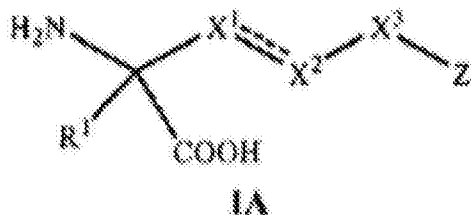
Odvjetničko društvo Korper i Partneri, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **INHIBITORI ARGINAZE I METODE PRIMJENE**

HR P20191433 T1

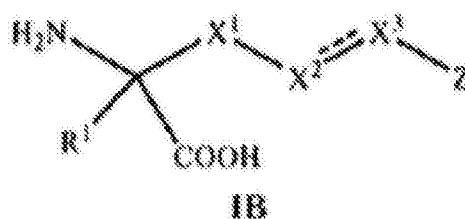
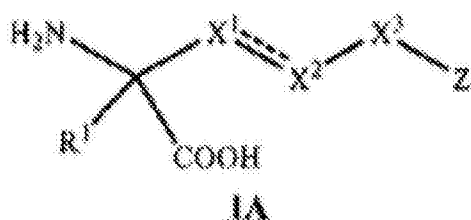
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule IA ili formule IB:

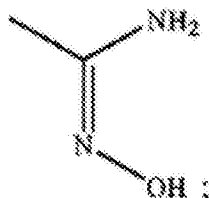


5 ili stereoizomera ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli;
naznačen time da:

je navedena isprekidana crta opcionalna dvostruka veza;
Z je



- 10 X^1 je $-(CH_2)-$ ili, kada navedena dvostruka veza postoji između X^1 ili X^2 , X^1 je $-(CH)-$;
 X^2 je $-(CH_2)-$ ili $-(NR^2)-$, ili, kada navedena dvostruka veza postoji između X^1 ili X^2 ili između X^2 i X^3 , X^2 je $-(CH)-$ ili N;
 X^3 je $-(CH_2)-$, polovica heteroatoma odabranog iz skupine koja sadrži -S, -O i (NR^2) , ili, kada navedena dvostruka veza postoji između X^2 i X^3 ili između X^3 i X^4 , X^3 je $-(CH)-$ ili N;
15 X^4 je $-(CH_2)-$ ili, kada navedena dvostruka veza postoji između X^3 ili X^4 , X^4 je $-(CH)-$ i u transkonfiguraciji;
ako ne više od jednog X^2 i X^3 je rečeni $-(NR^2)-$ ili rečena polovica heteroatoma; ako je X^3 $-(NR^2)-$ kada Z je



ako ne više od dvije dvostruke veze između X^1 , X^2 , X^3 i X^4 i nijedne dvije dvostruke veze ne dijele zajednički atom ugljika;

- 20 R^1 je (C_1-C_{20}) alkil, hidroksi (C_1-C_{20}) alkil, hidroksi (C_2-C_{20}) alkenil, (C_2-C_{20}) alkenil, (C_2-C_{20}) alkinil, (C_5-C_{50}) aril, (C_3-C_{50}) heteroaril koji ima barem jedan heteroatom izabran između N, O, i S; (C_5-C_{50}) aril (C_1-C_{20}) alkil, (C_3-C_{50}) heteroaril (C_1-C_{20}) alkil, (C_2-C_{50}) heterocikloalkil (C_1-C_{50}) alkil, (C_5-C_{50}) ariloksi (C_1-C_{20}) alkil, (C_5-C_{50}) aritio (C_1-C_{20}) alkil, (C_3-C_{50}) heteroariloksi (C_1-C_{20}) alkil, (C_5-C_{50}) arilamino (C_1-C_{20}) alkil, (C_3-C_{50}) heteroarilamino (C_1-C_{20}) alkil, amino (C_1-C_{20}) alkil, $-R^x-C(=O)-R^y$, $-R^x-O-R^2$, $-R^x-O-R^x-NR^3R^5$, $-R^x-NR^3R^5$, $-R^x-O-C(=O)-R^y$, (C_1-C_6) alkil-B-(OH) 2 , ili -L-Y; ili R^1 i rečeni α -karboksilat, kad se uzmu zajedno, tvore lakton;
- 25 svaki R^x je neovisno (C_1-C_{20}) alkilenil; R^y je (C_1-C_6) alkil, (C_5-C_{50}) aril (C_1-C_6) alkil, (C_5-C_{50}) ariloksi (C_1-C_6) alkil, hidroksil, (C_1-C_6) alkoksi, (C_3-C_8) cikloalkil, $N(R^3)_2$, (C_5-C_{50}) aril, (C_3-C_{50}) heteroaril koji ima barem jedan heteroatom izabran između N, O, i S; heterociklil, (C_5-C_{50}) aril (C_1-C_6) alkil, ili (C_3-C_{50}) heteroaril (C_1-C_6) alkil;
- 30 R^2 je (C_1-C_6) alkil, (C_3-C_8) cikloalkil, $-R^x-O-(C_1-C_6)$ alkil, (C_5-C_{50}) aril, (C_3-C_{50}) heteroaril koji ima barem jedan heteroatom izabran između N, O, i S; (C_5-C_{50}) aril (C_1-C_6) alkil, or (C_3-C_{50}) heteroaril (C_1-C_6) alkil; R_3 je, neovisno, H, (C_1-C_6) alkil, ili (C_1-C_6) alkil- $N(R^4)_2$; R_4 je, neovisno, H or (C_1-C_6) alkil;
- 35 R_5 je $-C(=O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-C(=O)-(C_5-C_{50})$ aril, $-SO_2-(C_5-C_{50})$ aril, $-C(=O)NR^3R^4$, $-C(=O)-NR^4(C_5-C_{50})$ aril, or $-C(=O)$ -heterosikl; ili R_3 i R^5 zajedno tvore (C_2-C_{10}) heterocikloalkil; L je alifatksi ili aromatski spoj; Y je rezidua vidljive polovice izabrane iz skupine koja se sastoji od gama zraka koje emitiraju izotope, pozitrona koji emitiraju radioizotope, X-zraka kontrastnog sredstva, magnetska rezonancija kontrastnog sredstva, spin rezonancija ekscitacijskog sredstva, ultrazvuk kontrastnog sredstva, fluorescentnog sredstva, kromofor

sredstva, i plin mikromjehurića generator sredstva; and R² je, neovisno, H, metil, ili etil.

2. Spoj temeljem zahtjeva 1, **naznačen time da** je taj spoj odabran iz skupine koja sadrži:

- 2-amino-2-benzil-6-borheksanska kiselina;
 2-alil-2-amino-6- borheksanska kiselina;
 5 2-amino-2-(4-borobutil)sukcinska kiselina;
 2-amino-6-(bor-2-(3-fenoksipropil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(4-fenilbutil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(4-klorofenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(4-metoksifenoksi)propil)heksanska kiselina;
 10 2-amino-6-bor-2-(3-(4-fluorofenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(4-nitrofenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-iloksi)propil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(3-metoksifenoksi)propil)heksanska kiselina;
 15 2-amino-6-bor-2-(3-(3-fenoksifenoloksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(3-izopropilfenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(3-(bifenil-4-iloksi)propil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-2-(3-(bifenil-3-iloksi)propil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoksi)propil)heksanska kiselina;
 20 2-amino-6-bor-2-(3-(4-(trifluorometiltio)fenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(2,6-difluorofenoksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(o-toliloksi)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(p-toliloksi)propil)heksanska kiselina;
 25 4-(4-amino-8-bor-4-karboksioktiloksi)benzojeva kiselina;
 2-amino-2-(3-(4-aminofenoksipropil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-(bor-2-(pridin-3-ilmetil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(benziloksietil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-metoksietil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(p-tolioksi)etil)heksanska kiselina;
 30 2-amino-6-bor-2-(2-(3-klorofenoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-iloksi)etil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-2-il)metil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(3-metoksifenoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(3-nitrofenoksi)etil)heksanska kiselina;
 35 2-amino-6-bor-2-(2-(3-(morfolinosulfonil)fenoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(2-(3-aminofenoksi)etil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-hidroksipropil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(4-borbutil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(4- borbutil)heks-4-enska kiselina;
 40 2-amino-6-bor-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-metilheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-izobutilheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(hidroksimetil)heksanska kiselina;
 (R)-2-amino-6-bor-2-(hidroksimetil)heksanska kiselina;
 45 (S)-2-amino-6-bor-2-(hidroksimetil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(2-(benziloksi)-2-oksoetil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-metoksi-2-oksoetil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(cijanometil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-oksobutil)heksanska kiselina;
 50 2-amino-6-bor-2-(2-okso-2-feniletil)heksanska kiselina;
 2-amino-2-(2-(2-aminoetoksi)etil)-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(piperidin-4-il)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(piperazin-1-il)propil)heksanska kiselina;
 2,6-diamino-2-(4-borbutil)heksanska kiselina;
 55 2-amino-6-bor-2-(2-(2-(4-cijanobenzamid)etoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-(2-(2-acetamidetoksi)etil)-2-amino-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(2-(2-(3-(3-metoksifenil)ureido)etoksi)etil)heksanska kiselina;
 2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)propil)-2-amino-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(1-(3-metoksifenilkarbamoil)piperidin-4-il)propil)heksanska kiselina;
 60 2-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-borheksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(3-(4-(4-cijanobenzoil)piperazin-1-il)propil)heksanska kiselina;

2-amino-6-bor-2-(3-(4-(3-metoksifenilkarbamoil)piperazin-1-il)propil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(4-(4-metilfenilsulfonamid)butil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(4-(3,5-difluorobenzamid)butil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-(benziloksikarbonilamin)-2-(4-borbutil)heksanska kiselina;
 6-acetamid-2-amino-2-(4-borbutil)heksanska kiselina;
 2-amino-6-bor-2-(4-(3-(3-metoksifenil)ureido)butil)heksanska kiselina;
 2-amino-4-(2-hidroksiguanidin)-2-metilbutanska kiselina; i

njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

3. Kemijski sastav **naznačen time da** sadrži spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2 i ekscipijens.
- 10 4. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav temeljem zahtjeva 3, za upotrebu u postupku inhibicije arginaze kod sisavaca.
5. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav temeljem zahtjeva 3, za upotrebu u postupku liječenja poremećaja u vezi s arginazom kod sisavaca.
- 15 6. Spoj ili kemijski sastav za upotrebu temeljem zahtjeva 5, **naznačen time da** su poremećaji u vezi s arginazom bolesti srca, sistemska hipertenzija, plućna hipertenzija, ishemijsko reperfuzijska ozljeda, periferna vaskularna bolest, periferna arterijska bolest, subarahnoidalno krvarenje, erektilna disfunkcija, autoimuni encefalomijelitis, kronično zatajenje bubrega, gastrointestinalni poremećaj motiliteta, rak želuca, smanjeni protok krvi u jetri, nedovoljan protok krvi u jetri, cerebralni vazospazam, cistična fibroza, idiopatska plućna fibroza, kemijski inducirana plućna fibroza, bolest srpastih stanica, ili kombinacija navedenih.
- 20 7. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav temeljem zahtjeva 3, za upotrebu u postupku relaksacije glatkih mišića u sisavaca.
8. Spoj ili kemijski sastav za upotrebu temeljem zahtjeva 7, **naznačen time da** je glatki mišić za relaksaciju prema ovom postupku barem jedan izabran iz skupine u kojoj su gastrointestinalni glatki mišić, analni sfinkter, sfinkter mišića jednjaka, corpus cavernosum, Oddijev sfinkter, arterijski glatki mišić, srčani glatki mišić, plućni glatki mišić, glatki mišić bubrega, glatki mišić maternice, vaginalni glatki mišić, cervikalni glatki mišić, glatki mišić posteljice, i očni glatki mišić.
- 25 9. Spoj temeljem zahtjeva 1, ili kemijski sastav koji sadrži spoj temeljem zahtjeva 1, i ekscipijens, za upotrebu u dijagnozi prekomjerne ekspresije arginaze kod pacijenta, **naznačen time da** R1 je -L-Y i pri čemu je Y vidljiva polovica izabrana iz skupine koja se sastoji od gama zraka koje emitiraju izotope, pozitrona koji emitiraju radioizotope, X-zraka kontrastnog sredstva, magnetska rezonancija kontrastnog sredstva, spin rezonancija ekscitacijskog sredstva, ultrazvuk kontrastnog sredstva, fluorescentnog sredstva, kromofor sredstva, i plin mikromjehurića generator sredstva; pri čemu se metoda sastoji od primjene dijagnostički učinkovite količine spoj ili kemijskog sastava kod pacijenta i slikanje pacijenta.
- 30 10. Spoj ili kemijski sastav za upotrebu temeljem zahtjeva 9, **naznačen time da** je navedena prekomjerna ekspresija arginaza povezana s astmom, rakom, bakterijskom infekcijom, ili njihovom kombinacijom.
- 35 11. Postupak radiosnimanja pacijenta, **naznačen time da** sadrži sljedeće korake:
 pacijentu dati učinkovitu količinu spoja temeljem zahtjeva 2, ili učinkovitu količinu kemijskog sastava koji sadrži spoj temeljem zahtjeva 1 i ekscipijens, pri čemu R¹ je -L-Y i Y je vidljiva polovica izabrana iz skupine koja se sastoji od gama zraka koje emitiraju izotope, pozitrona koji emitiraju radioizotope, X-zraka kontrastnog sredstva, magnetska rezonancija kontrastnog sredstva, spin rezonancija ekscitacijskog sredstva, ultrazvuk kontrastnog sredstva, fluorescentnog sredstva, kromofor sredstva, i plin mikromjehurića generator sredstva; i skeniranje pacijenta upotrebom uređaja za radio snimanje.
- 40 12. Dijagnostički spoj, **naznačen time da** se sastoji od:
 dijagnostički učinkovite količine spoja temeljem zahtjeva 1, ili kemijskog sastava koji sadrži spoj temeljem zahtjeva 1 i ekscipijensa, pri čemu R¹ je -L-Y i Y je prikaziva polovica izabrana iz skupine koja se sastoji od gama zraka koje emitiraju izotope, pozitrona koji emitiraju radioizotope, X-zraka kontrastnog sredstva, magnetska rezonancija kontrastnog sredstva, spin rezonancija ekscitacijskog sredstva, ultrazvuk kontrastnog sredstva, fluorescentnog sredstva, kromofor sredstva, i plin mikromjehurića generator sredstva.
- 45 13. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav koji sadrži spoj temeljem zahtjeva 2, i ekscipijens, za upotrebu u liječenju bolesti ili stanja kod sisavaca, koje bolesti ili stanja su povezane s povećanjem regulacije arginaze.
- 50 14. Spoj ili kemijski sastav za upotrebu temeljem zahtjeva 13, **naznačen time da** je bolest ili stanje gastrointestinalne bolesti; upalna bolest pluća; poremećaj seksualne uzbuđenosti; kardiovaskularni poremećaji; hemolitička bolest; autoimmune bolesti; bolesti uzrokovane protozoarnim parazitima; rak ili rak kože.
- 55 15. Spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav temeljem zahtjeva 3, za upotrebu u postupcima pružanja olakšanja kod imunosupresije u sisavaca, **naznačena time da** sisavac boluje od bolesti ili stanja odabranih iz skupine koja sadrži kronične infekcijske bolesti, bakterijske infekcije, parazitske infekcije, trauma, guba, tuberkuloza, transplantacija jetre, rak, ili njihova kombinacija.
- 60 16. Spoj, **naznačen time da** sadrži:
 spoj temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijski sastav temeljem zahtjeva 3;
 inhibitor fosfodiesteraze-1 (PDE1), inhibitor fosfodiesteraze-2 (PDE2), inhibitor fosfodiesteraze-5 (PDE5), ili nespecifični PDE inhibitor koji inhibira PDE1, PDE2, PDE5, ili njihovu kombinaciju; i opcionalno ekscipijens.

17. Upotreba spoja temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijskog sastava temeljem zahtjeva 3, u proizvodnji lijekova koji inhibiraju arginazu kod sisavaca.
18. Upotreba spoja temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijskog sastava temeljem zahtjeva 3, u proizvodnji lijekova za liječenje bolesti u vezi s arginazom kod sisavaca.
- 5 19. Upotreba temeljem zahtjeva 18, **naznačena time da** su bolesti u vezi s arginazom bolesti srca, sistemska hipertenzija, plućna hipertenzija, ishemijsko reperfuzijska ozljeda, periferna vaskularna bolest, periferna arterijska bolest, subarahnoidalno krvarenje, erektilna disfunkcija, autoimuni encefalomijelitis, kronično zatajenje bubrega, gastrointestinalni poremećaj motiliteta, rak želuca, smanjeni protok krvi u jetri, nedovoljan protok krvi u jetri, cerebralni vazospazam, cistična fibroza, idiopatska plućna fibroza, kemijski inducirana plućna fibroza, bolest srpastih stanica, ili kombinacija navedenih.
- 10 20. Upotreba spoja temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijskog sastava temeljem zahtjeva 3, u proizvodnji lijekova za relaksaciju glatkih mišića kod sisavaca.
21. Upotreba temeljem zahtjeva 20, **naznačena time da** je glatki mišić za relaksaciju prema ovom postupku barem jedan izabran iz skupine u kojoj su gastrointestinalni glatki mišić, analni sfinkter, sfinkter mišića jednjaka, corpus cavernosum, Oddijev sfinkter, arterijski glatki mišić, srčani glatki mišić, plućni glatki mišić, glatki mišić bubrega, glatki mišić maternice, vaginalni glatki mišić, cervikalni glatki mišić, glatki mišić posteljice, i očni glatki mišić.
- 15 22. Upotreba spoja temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijskog sastava temeljem zahtjeva 3, u proizvodnji lijekova za liječenje bolesti ili stanja kod sisavaca, koje bolesti ili stanja su povezane s povećanjem regulacije arginaze.
23. Upotreba temeljem zahtjeva 22, **naznačena time da** je bolest ili stanje gastrointestinalne bolesti; upalna bolest pluća; poremećaj seksualne uzbuđenosti; kardiovaskularni poremećaji; hemolitička bolest; autoimmune bolesti; bolesti uzrokovane protozoarnim parazitima; rak ili rak kože.
- 20 24. Upotreba spoja temeljem zahtjeva 1 ili 2, ili kemijskog sastava temeljem zahtjeva 3, u proizvodnji lijekova za pružanje olakšanja kod imunosupresije u sisavaca, **naznačena time da** sisavac boluje od bolesti ili stanja odabranih iz skupine koja sadrži kronične infekcijske bolesti, bakterijske infekcije, parazitske infekcije, trauma, guba, tuberkuloza, transplantacija jetre, rak, ili njihova kombinacija.
- 25