



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20151233 T1

HR P20151233 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/58 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.12.2015.

(21) Broj predmeta: P20151233T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.11.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2008056928
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.06.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08760508.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.06.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008148812
Datum međunarodne objave: 11.12.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2160190 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.03.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2160190 B1
Datum objave europskog patenta: 04.11.2015.

(31) Broj prve prijave: 07109779

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.06.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

**SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., Viale Shakespeare,
47, 00144 Roma, IT**

(72) Izumitelji:

Liberato Berrino, Via Tavernola, 107, 80053 Castellamare Di Stabia, IT
Marilena Cipollaro, Piazza Giulio Rodino, 24, 80121 Napoli, IT
Amalia Forte, Salita San Nicola da Tolentino, 51, 80132 Napoli, IT
Francesco Rossi, Via Broggia, 3, 80138 Napoli, IT
Giuseppe Bianchi, Piazza Adigrat 4, 20133 Milano, IT
Patrizia Ferrari, Via Gasparotto 57/A, 21100 Varese, IT

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

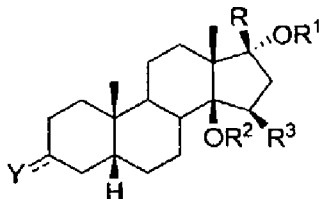
(54) Naziv izuma:

**5BETA,14BETA-ANDROSTANSKI DERIVATI, KORISNI U LIJEČENJU BOLESTI
UZROKOVANIH FIBROZOM ORGANA**

HR P20151233 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)



(I)

naznačen time što:

simbol - - predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu;

Y je kisik ili gvanidinoimino kada je - - na položaju 3 dvostruka veza;

Y je hidroksi, OR⁴ ili SR⁴ kada je - - na položaju 3 jednostruka veza i može imati konfiguraciju α ili β;

R je nesupstituirana ili supstituirana 3-furilna ili 4-piridazinilna skupina;

R¹ je vodik; metil; etil ili *n*-propil supstituiran s OH ili NR⁵R⁶;

R² je vodik ili je zajedno s R³ veza u oksiranskom prstenu;

R³ je vodik ili je zajedno s R² veza u oksiranskom prstenu;

R⁴ je vodik; metil; C2-C6 alkil ili C3-C6 alkenil ili C2-C6 acil, gdje su alkilna, alkenilna i acilna skupina nesupstituirane ili supstituirane s kvaternom amonijevom skupinom ili s jednim ili više OR⁷, NR⁸R⁹, formila, amidino, gvanidinoimino ili s NR⁸R⁹ i hidroksi;

R⁵, R⁶ su neovisno vodik; metil; C2-C6 alkil nesupstituiran ili supstituiran s jednim NR¹⁰R¹¹, ili NR¹⁰R¹¹ i hidroksi, ili R⁵ i R⁶ uzeti zajedno s atomom dušika tvore nesupstituirani ili supstituirani zasićeni ili nezasićeni penta- ili heksamonoheterociklički prsten, koji izborno sadrži dodatni heteroatom, koji se bira između kisika ili sumpora ili dušika;

R⁷ je vodik, metil ili C2-C4 alkil, gdje je taj alkil nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili više NR¹⁰R¹¹ ili s NR¹⁰R¹¹ i hidroksi;

R⁸, R⁹ su neovisno vodik; metil; C2-C6 alkil ili C3-C6 alkenil, gdje su te alkilna i alkenilna skupina nesupstituirane ili supstituirane s jednim ili više NR¹⁰R¹¹, ili NR¹⁰R¹¹ i hidroksi, ili R⁸ i R⁹ uzeti zajedno s atomom dušika tvore nesupstituirani ili supstituirani zasićeni ili nezasićeni penta- ili heksamonoheterociklički prsten, koji izborno sadrži dodatni heteroatom, koji se bira između kisika ili sumpora ili dušika, ili je R⁸ vodik, a R⁹ je amidino; ili NR⁸R⁹ predstavlja propargilamino;

R¹⁰, R¹¹ su neovisno vodik, C1-C6 alkil, ili R¹⁰ i R¹¹, uzeti zajedno s atomom dušika tvore zasićeni ili nezasićeni penta- ili heksamonoheterociklički prsten;

je namijenjen sprječavanju ili liječenju bolesti uzrokovane fibrozom organa koja se bira iz skupine koju čine: fibroza bubrega; fibroza srca; fibroza gušterače; fibroza pluća; fibroza krvne žile; fibroza koštane srži, fibroza jetre; ili fibroza organa uzrokovana sistemnom sklerozom.

2. Spoj namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se bira iz skupine koju čine:

17β-(3-furil)-5β-androstan-3β,14β,17α-triol;

3β-(2-hidroksietoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(2-aminoetoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(3-aminopropoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(2-metilaminoetoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(2-(3-(1-pirolidinil)propoksi)etoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3β-(3-(1-pirolidinil)propoksi)-17β-(3-furil)-5β-androstan-14β,17α-diol;

3 β -(2-(1-imidazolil)etoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-(2-imidazolin-2-il)etoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-(2-amidino)etoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-(2-(1-pirolidinil)etoksi)etoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-gvanidinoetoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(3-gvanidinopropoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(3-amino-2-hidroksipropoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2,3-diaminopropoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 17 β -(3-furil)-17 α -metoksi-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol;
 17 β -(3-furil)-17 α -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol;
 17 β -(3-furil)-17 α -(3-aminopropoksi)-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(3-furil)-17 α -metoksi-5 β -androstan-14 β -ol;
 3 β ,17 α -bis(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β -ol;
 3 β ,17 α -bis(3-aminopropoksi)-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β -ol;
 14 β ,17 α -dihidroksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-3-on;
 3-gvanidinoimino-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-3 β ,14 β ,17 α -triol;
 3 β -(2-hidroksietoksi)-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(3-aminopropoksi)-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 3 β -(3-(1-pirolidinil)propoksi)-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 17 β -(4-piridazinil)-17 α -(3-aminopropoksi)-5 β -androstan-3 β ,14 β -diol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(4-piridazinil)-17 α -metoksi-5 β -androstan-14 β -ol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(4-piridazinil)-17 α -(3-aminopropoksi)-5 β -androstan-14 β -ol;
 14 β ,17 α -dihidroksi-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-3-on;
 3-gvanidinoimino-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-14 β ,17 α -diol;
 14 β ,15 β -epoksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-3 β ,17 α -diol;
 3 β -(2-hidroksietoksi)-14 β ,15 β -epoksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-17 α -ol;
 3 β -(3-aminopropoksi)-14 β ,15 β -epoksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-17 α -ol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-14 β ,15 β -epoksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-17 α -ol;
 3 β -(3-(1-pirolidinil)propoksi)-14 β ,15 β -epoksi-17 β -(3-furil)-5 β -androstan-17 α -ol;
 3 β -(2-(1-pirolidinil)etoksi)-17 β -(3-furil)-17 α -metoksi-14 β ,15 β -epoksi-5 β -androstan;
 17 α -hidroksi-17 β -(3-furil)-14 β ,15 β -epoksi-5 β -androstan-3-on;
 3-gvanidinoimino-17 β -(3-furil)-14 β ,15 β -epoksi-5 β -androstan-17 α -ol;
 14 β ,15 β -epoksi-17 β -(4-piridazinil)-5 β -androstan-3 β ,17 α -diol;

kao i 3 α -derivati gore nabrojanih 3 β derivata, a također i odgovarajući 3 α - i 3 β -tioderivati, gdje Y = S.

3. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačena time** što je namijenjena proizvodnji medikamenta za sprječavanje i/ili liječenje bolesti uzrokovane fibrozom organa koja se bira iz skupine koju čine: fibroza bubrega; fibroza srca; fibroza gušterače; fibroza pluća; fibroza krvne žile; fibroza koštane srži, fibroza jetre; ili fibroza organa uzrokovana sistemnom sklerozom.
4. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što je preferirani spoj 17 β -(3-furil)-5 β -androstan-3 β ,14 β ,17 α -triol.
5. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što je fibroza jetre uzrokovana virusnom bolešću, alkoholnim hepatitisom, nealkoholnim steatohepatitisom, cirozom ili rakom jetre.
6. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se spoj primjenjuje u dozi od 0,05 mg do 20 mg dnevno.
7. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se spoj primjenjuje u dozi od 0,5 mg do 15 mg.
8. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se spoj primjenjuje u dozi od 5 mg do 10 mg.
9. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se spoj primjenjuje u jednodoznoj shemi.
10. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se spoj primjenjuje u višedoznoj shemi.
11. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što je pripravak namijenjen za oralnu, intravensku, intramuskularnu, intraarterijsku, intramedularnu, intratekalnu, intraventrikulsku, transdermalnu, transkutanu, supkutanu, intraperitonealnu, intranazalnu, enteralnu, topikalnu, sublingvalnu ili rektalnu primjenu.
12. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što se pripravak primjenjuje lokalno na oboljelo tkivo nakon kirurške operacije.
13. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time** što je pripravak obložen na potpornicu; uključen u matriks s kontroliranim otpuštanjem; ili uključen u liposome.