



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20170786 T1

HR P20170786 T1

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

(51) MKP:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 11.08.2017.

(21) Broj predmeta: P20170786T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.05.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2011039669
Datum podnošenja međunarodne prijave: 08.06.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11793115.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 08.06.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011156518
Datum međunarodne objave: 15.12.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2580210 A2
Datum objave europske prijave patenta: 17.04.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2580210 B1
Datum objave europskog patenta: 01.03.2017.

(31) Broj prve prijave: 353531 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.06.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Seragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite No. 301, San Diego, CA 92130, US

(72) Izumitelji:

Mehmet Kahraman, 8617 Via Mallorca Unit E, La Jolla, CA 92037, US
Steven P. Govek, 13216 Via Santillana, San Diego, CA 92129, US
Johnny Y. Nagasawa, 8525 Park Run Road, San Diego, CA 92129, US
Nicholas D. Smith, 1204 Beryl Street, San Diego, CA 92109, US

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

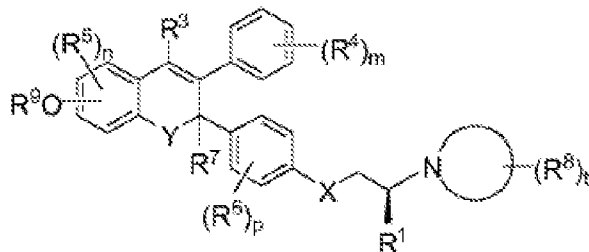
(54) Naziv izuma:

MODULATORI ESTROGENSKOG RECEPTORA I NJIHOVE UPORABE

HR P20170786 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Tvar formule (VI), ili njena farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat;



Formula (VI)

gdje

R^1 predstavlja H, F, C_1 - C_4 alkil, ili C_1 - C_4 fluoroalkil;

R^3 je H, halogen, C_1 - C_4 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, ili C_1 - C_4 fluoroalkil;

svaki R^4 je nezavisno odabran između H, halogena, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkoksi, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkoksi ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila;

svaki R^5 je nezavisno odabran između H, halogena, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkoksi, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkoksi i supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila;

svaki R^6 je nezavisno odabran između H, halogena, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkoksi, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkoksi i supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila;



je azetidinil ili piroolidinil;

R^7 je H ili C_1 - C_4 alkil;

svaki R^8 je nezavisno odabran između F, Cl, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkoksi, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkoksi i supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila;

ili je 1 R^8 uzet zajedno s R^1 pored atoma koji su uključeni u povezivanje R^8 do R^1 kako bi oblikovali 5-, 6-, ili 7-člani prsten;

svaki R^9 je nezavisno odabran između H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_3 - C_{10} cikloalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_2 - C_{10} heterocikloalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog arila, supstituiranog ili nesupstituiranog heteroarila, - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog C_3 - C_{10} cikloalkila), - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog C_2 - C_{10} heterocikloalkila), - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog heteroarila); ili

svaki R^{10} je nezavisno odabran između supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 heteroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_1 - C_6 fluoroalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_3 - C_{10} cikloalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C_2 - C_{10} heterocikloalkila, supstituiranog ili nesupstituiranog arila, supstituiranog ili nesupstituiranog heteroarila, - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog C_3 - C_{10} cikloalkila), - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog C_2 - C_{10} heterocikloalkila), - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog arila), i - C_1 - C_2 alkilen-(supstituiranog ili nesupstituiranog heteroarila);

Y je -O-, -S-, ili -NR¹¹-; R^{11} je H, -C(=O)R¹⁰, supstituirani ili nesupstituirani C_1 - C_6 alkil, supstituirani ili nesupstituirani C_1 - C_6 fluoroalkil, ili supstituirani ili nesupstituirani C_1 - C_6 heteroalkil;

X je -O-, -S-, -CH₂-, -NH- ili -N(C_1 - C_6 alkil)-;

m je 0, 1, 2, 3 ili 4;

n je 0, 1, 2, ili 3;

p je 0, 1, 2, 3 ili 4;

t je 1, 2, 3 ili 4.

2. Tvar iz patentnog zahtjeva 1, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje:

R^1 predstavlja H ili C_1 - C_4 alkil;

R^3 je C_1 - C_4 alkil ili C_1 - C_4 fluoroalkil;

svaki R^4 je nezavisno odabran između H, halogena, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, C_1 - C_4 alkila, C_1 - C_4 fluoroalkila, C_1 - C_4 fluoroalkoksi, C_1 - C_4 alkoksi i C_1 - C_4 heteroalkila;

svaki R^5 je nezavisno odabran između H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ i -OCH₃;

svaki R^6 je nezavisno odabran između H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ i -OCH₃;

R^7 je H;

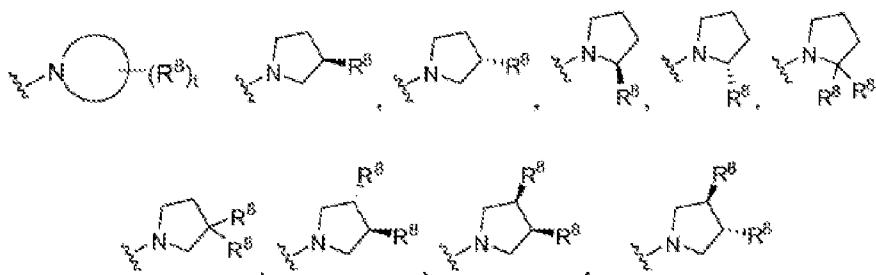
svaki R^8 je nezavisno odabran između F, Cl, -OH, C_1 - C_4 alkila, C_1 - C_4 fluoroalkila, C_1 - C_4 fluoroalkoksi, C_1 - C_4 alkoksi i C_1 - C_4 heteroalkila;

Y je -O- ili -S-;

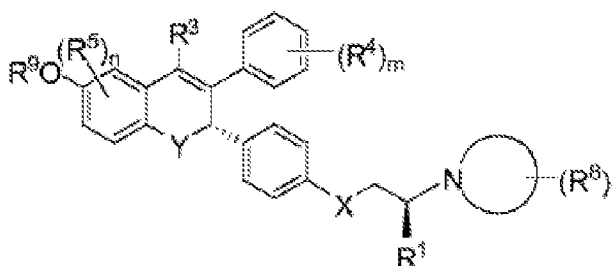
X je -O-, -S-, -CH₂-, -NH- ili -N(CH₃)-

p je 0, 1, ili 2.

3. Tvar iz patentnog zahtjeva 1 ili 2, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje:

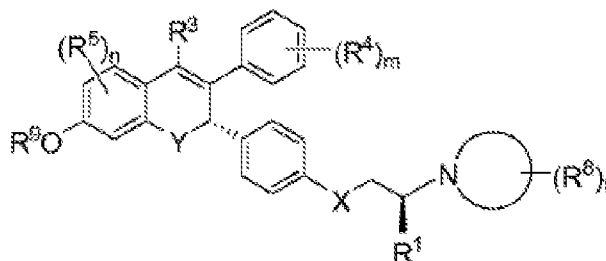


4. Tvar iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-3, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje tvar formule (VI) ima strukturu formule (VIII):



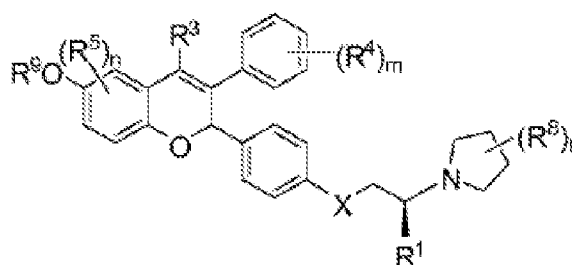
Formula (VIII).

5. Tvar iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-3, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje tvar formule (VI) ima strukturu formule (IX):



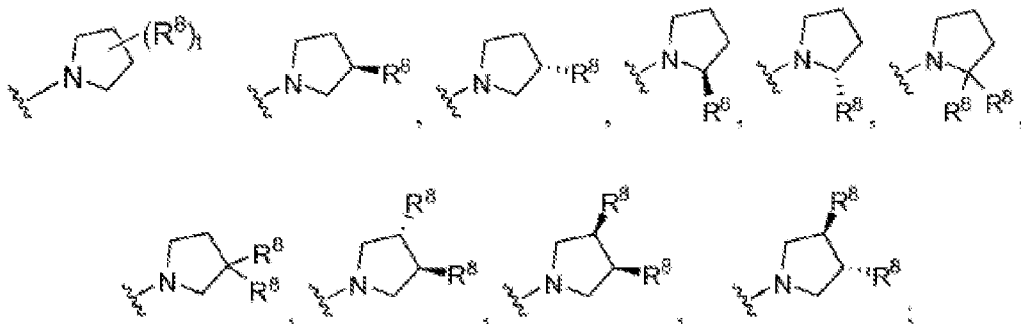
Formula (IX).

6. Tvar iz patentnog zahtjeva 1 ili 2, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje tvar formule (VI) ima strukturu formule (X):



Formula (X)

gdje



gdje

svaki R^8 je nezavisno odabran između F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃ i -CH₂OH.

7. Tvar iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-6, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje:

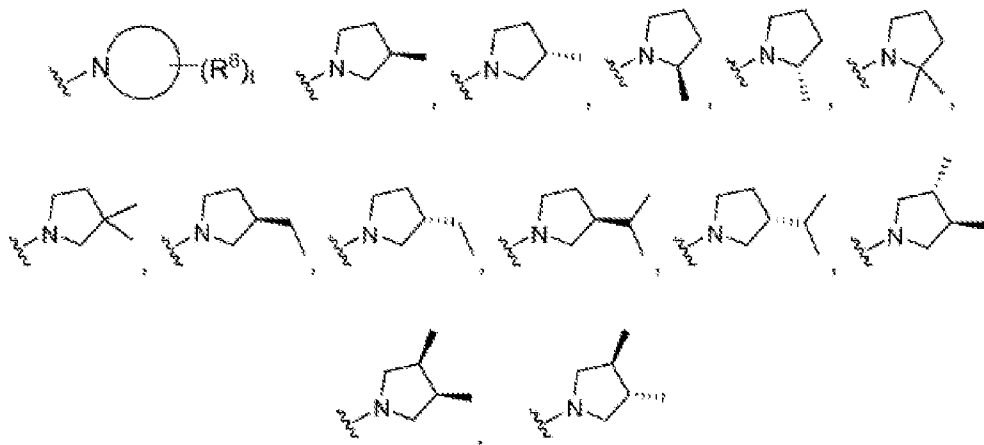
R^1 je H ili -CH₃;

R^3 je -CH₃ ili -CF₃;

R^6 je H;

X je -O-.

8. Tvar iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-5, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol, ili njen solvat, gdje:



9. Tvar u skladu s patentnim zahtjevom 1 koja je:

- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- (S)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- (R)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 2-(4-((S)-2-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-kromen-6-ol;
- 2-(4-((S)-2-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-metilpirolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
- 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;

3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-7-ol;
 3-(4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-7-ol;
 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-fenil-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 (S)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 (R)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-fluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 2-(2-fluoro-4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-hidroksi-4-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-hidroksi-3-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-klorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2-fluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3,5-difluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2,4-difluoro-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3,4-difluoro-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2-kloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-bromofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(o-tolil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-fluoro-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-etilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2-fluoro-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 5-fluoro-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(2-fluoro-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 2-(4-((S)-2-((R)-3-fluoropirolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-hidroksifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-hidroksifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(3-hidroksi-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;
 3-(4-hidroksi-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-kromen-6-ol;

ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Farmaceutski sastav koji sadrži tvar iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1-9, ili njenu farmaceutski prihvatljivu sol.
11. Farmaceutski sastav iz patentnog zahtjeva 10, gdje je farmaceutski sastav oblikovan za intravensku injekciju, subkutanu injekciju, oralnu primjenu ili površinsku primjenu.
12. Farmaceutski sastav iz patentnog zahtjeva 10, gdje je farmaceutski sastav u obliku tablete, pilule, kapsule, tekućine, suspenzije, gela, disperzije, otopine, emulzije, masti ili losiona.
13. Tvar u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-9, ili njena farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu u liječenju bolesti ili stanja ovisnog o estrogenskom receptoru ili posredovanog estrogenskim receptorom kod sisavaca.
14. Tvar za uporabu iz patentnog zahtjeva 13, gdje je bolest ili stanje ovisno o estrogenskom receptoru ili posredovano estrogenskim receptorom odabrano između raka, poremećaja središnjeg živčanog sustava (CNS-a), poremećaja kardiovaskularnog sustava, poremećaja hematološkog sustava, imunih i upalnih bolesti, podložnosti infekciji, metaboličkih poremećaja, neuroloških poremećaja, psihijatrijskih poremećaja ili reproduktivnih poremećaja.
15. Tvar za uporabu iz patentnog zahtjeva 13, gdje je je bolest ili stanje ovisno o estrogenskom receptoru ili posredovano estrogenskim receptorom odabrano između raka kostiju, raka dojke, raka pluća, kolorektalnog karcinoma, karcinoma endometrija, karcinoma prostate, karcinoma jajnika, karcinoma maternice, alkoholizma, migrene, aneurizme aorte, podložnosti infarktu miokarda, skleroze aortnog zalistka, kardiovaskularne bolesti, bolesti srčanih arterija, hipertenzije, duboke venske tromboze, Gravesove bolesti, artritisa, multiple skleroze, ciroze, hepatitisa B, kronične bolesti jetre, gustoće kostiju, kolestaze, hipospadija, pretlosti, osteoartritisa, osteopenije, osteoporoze, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, migrene, vertiga, anoreksije nervoze, poremećaja hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje (ADHD), demencije, velikog depresivnog poremećaja, psihoze, godina menarhe, endometrioze i neplodnosti.

16. Tvar u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-9, ili njena farmaceutske prihvatljiva sol za uporabu u liječenju raka kod sisavaca.