



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20231233 T1

HR P20231233 T1

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

(51) MKP:

C07D 515/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 19.01.2024.

(21) Broj predmeta: P20231233T

(22) Datum podnošenja : 27.04.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 22187664.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.04.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4101855 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.12.2022.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4101855 B1
Datum objave europskog patenta: 02.08.2023.

(31) Broj prve prijave: 17382228
17382497

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.04.2017.
26.07.2017.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 18720255.1 27.04.2018.

(73) Nositelj patenta:

**Pharma Mar, S.A., Poligono Industrial La Mina Avda. de los Reyes 1
Colmenar Viejo, 28770 Madrid, ES**

(72) Izumitelji:

**Maria del Carmen Cuevas Marchante, E-28770 Madrid, ES
Andrés Francesch Solloso, E-28770 Madrid, ES
Valentin Martinez Barrasa, E-28770 Madrid, ES**

(74) Zastupnik:

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

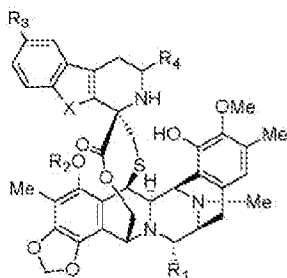
(54) Naziv izuma:

ANTITUMORSKI SPOJEVI

HR P20231233 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj sa formulom **ID**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester:

**ID**

pri čemu:

X je -O-;

R₁ je -OH ili -CN;

R₂ je -C(=O)R^a grupa;

R₃ je vodik ili -OR^b grupa;

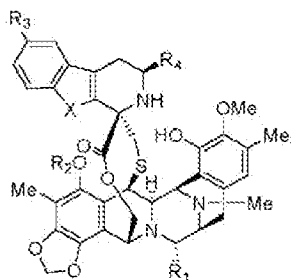
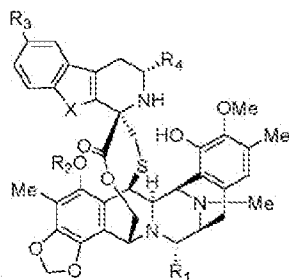
R₄ je odabrano od vodika, -CH₂OH i -CH₂O-(C=O)R^c;

R^a je odabrano od vodika, supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila;

R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila; i

R^c je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, odabrano od formula **IDa** ili **IDb**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester:

**IDa****IDb**

pri čemu:

X je -O-;

R₁ je -OH ili -CN;

R₂ je -C(=O)R^a grupa;

R₃ je vodik ili -OR^b grupa;

R₄ je odabrano od -CH₂OH i -CH₂OC(=O)R^c;

R^a je odabrano od vodika, supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila;

R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila; i

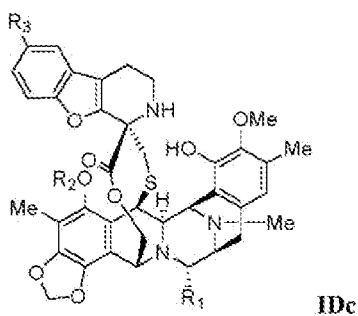
R^c je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila.

3. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2, pri čemu R₄ je odabrano od -CH₂OH i -CH₂O(C=O)R^c pri čemu R^c je supstituirani ili nesupstituirani C₁-C₆ alkil.

4. Spoj prema patentnom zahtjevu 3, pri čemu R^c je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog metila, supstituiranog ili nesupstituiranog etila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-propila, supstituiranog ili nesupstituiranog izopropila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-butila, supstituiranog ili nesupstituiranog izobutila, supstituiranog ili nesupstituiranog *sek*-butila, i supstituiranog ili nesupstituiranog *terc*-butila; pri čemu je poželjno R^c metil.

5. Spoj prema patentnom zahtjevu 3, pri čemu R₄ je -CH₂OH.

6. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 sa formulom **IDc** ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester



pri čemu:

R_1 je -OH ili -CN;

R_2 je -C(=O) R^a grupa;

R_3 je vodik ili -OR^b grupa;

R^a je odabrano od vodika, supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila; i

R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila.

7. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, pri čemu R_1 je -OH.

8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, pri čemu R_2 je -C(=O) R^a grupa gdje R^a je supstituirani ili nesupstituirani C₁-C₆ alkil; poželjno pri čemu R^a je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog metila, supstituiranog ili nesupstituiranog etila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-propila, supstituiranog ili nesupstituiranog izopropila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-butila, supstituiranog ili nesupstituiranog izobutila, supstituiranog ili nesupstituiranog *sek*-butila i supstituiranog ili nesupstituiranog *terc*-butila.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, pri čemu R_2 je acetil.

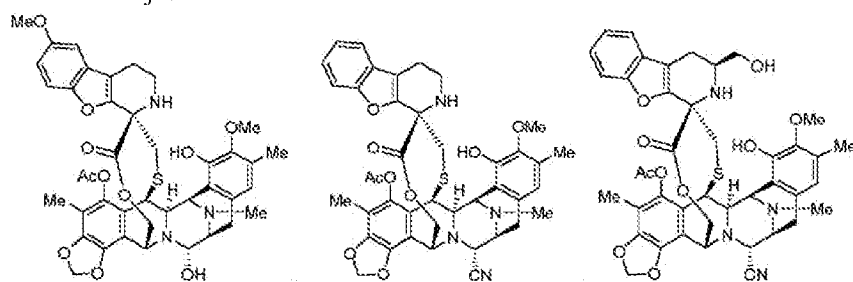
10. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, pri čemu R_3 je vodik ili -OR^b pri čemu R^b je supstituirani ili nesupstituirani C₁-C₆ alkil; poželjno pri čemu R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog metila, supstituiranog ili nesupstituiranog etila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-propila, supstituiranog ili nesupstituiranog izopropila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-butila, supstituiranog ili nesupstituiranog izobutila, supstituiranog ili nesupstituiranog *sek*-butila i supstituiranog ili nesupstituiranog *terc*-butila.

11. Spoj prema patentnom zahtjevu 10, pri čemu R_3 je vodik.

12. Spoj prema patentnom zahtjevu 10, pri čemu R_3 je -OR^b pri čemu R^b je supstituirani ili nesupstituirani C₁-C₆ alkil; poželjno pri čemu R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog metila, supstituiranog ili nesupstituiranog etila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-propila, supstituiranog ili nesupstituiranog izopropila, supstituiranog ili nesupstituiranog *n*-butila, supstituiranog ili nesupstituiranog izobutila, supstituiranog ili nesupstituiranog *sek*-butila i supstituiranog ili nesupstituiranog *terc*-butila.

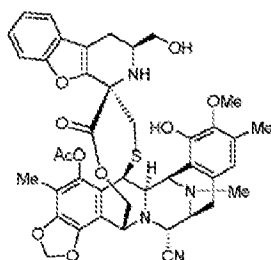
13. Spoj prema patentnom zahtjevu 12, pri čemu R_3 je metoksi.

14. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 sa formulom:



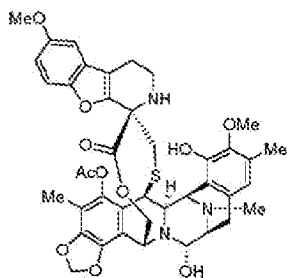
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester.

15. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 sa formulom:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester.

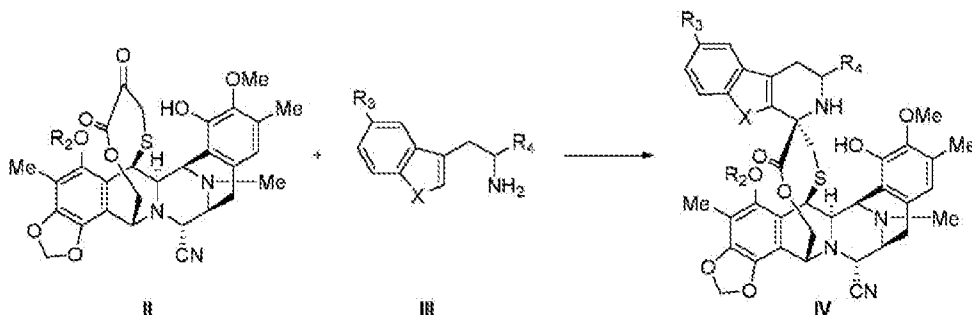
16. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 sa formulom:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester.

17. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, pri čemu sol je odabrana od hidroklorida, hidrobromida, hidroiodida, sulfata, nitrata, fosfata, acetata, trifluoroacetata, maleata, fumarata, citrata, oksalata, sukcinata, tartrata, malata, mandelata, metan sulfonata, *p*-toluen sulfonata, natrija, kalija, kalcija, amonijaka, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialkilenetanolamina, trietanolamina i baznih aminokiselina.
18. Farmaceutska kompozicija koja sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili ester i farmaceutski prihvatljiv nosač.
19. Dozni oblik koji sadrži farmaceutsku kompoziciju prema patentnom zahtjevu 18.
20. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester, ili kompozicija prema patentnom zahtjevu 18, ili dozni oblik prema patentnom zahtjevu 19, za primjenu kao lijek.
21. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili ester, ili kompozicija prema patentnom zahtjevu 18, ili dozni oblik prema patentnom zahtjevu 19, za primjenu u liječenju raka.
22. Spoj, kompozicija ili dozni oblik za upotrebu prema patentnom zahtjevu 21, pri čemu je rak odabran od raka pluća uključujući rak pluća ne-malih stanica i rak pluća malih stanica, raka debelog crijeva, kolorektalnog raka, raka dojke, raka gušterače, sarkoma, raka jajnika, raka prostate i raka želuca; pri čemu je poželjno da je rak odabran od raka pluća uključujući rak pluća ne-malih stanica i malih stanica, raka dojke, raka gušterače i kolorektalnog raka.
23. Proces dobivanja spoja kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili estera:

koji obuhvaća korak reagiranja spoja formule **II** sa spojem formule **III** da bi se dobilo spoj formule **IV**:



pri čemu (gdje je dozvoljeno mogućim supstituentnim grupama):

X je -O-;

R₂ je -C(=O)R^a grupa;

R₃ je vodik ili -OR^b grupa;

R₄ je odabrano od vodika, -CH₂OH i -CH₂OC(=O)R^c;

R^a je odabrano od vodika, supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila;

R^b je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila; i

R^c je odabrano od supstituiranog ili nesupstituiranog C₁-C₁₂ alkila, supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkenila, i supstituiranog ili nesupstituiranog C₂-C₁₂ alkinila;

i koji po izboru obuhvaća dodatni korak zamjene cijano grupe u spoju formule IV hidroksi grupom da se dobije spoj formule **ID**, pri čemu R₁ je OH.

24. Komplet koji sadrži terapijski efektivnu količinu spojeva prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili estera i farmaceutski prihvatljiv nosač; pri čemu komplet po izboru dalje sadrži uputstva za primjenu spoja u liječenju karcinoma, i poželjnije raka odabranog od raka pluća, uključujući rak pluća ne-malih stanica i rak pluća malih stanica, raka debelog crijeva, raka dojke, raka gušterače, sarkoma, raka jajnika, raka prostate, kolorektalnog raka i raka želuca.