



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20170221 T1

HR P20170221 T1

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

(51) MKP:

**C07C 255/57** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01)  
**C07D 239/26** (2006.01)  
**C07C 235/56** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/277** (2006.01)  
**A61K 31/4418** (2006.01)  
**A61K 31/4453** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 19/08** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**C07C 233/81** (2006.01)  
**C07C 235/42** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 05.05.2017.

(21) Broj predmeta: P20170221T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.02.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2014052437  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.02.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14706498.4  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.02.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014122267  
Datum međunarodne objave: 14.08.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2953927 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 16.12.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2953927 B1  
Datum objave europskog patenta: 16.11.2016.

(31) Broj prve prijave: 13382037  
201361770096 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.02.2013.  
27.02.2013.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**Draconis Pharma, S.L., C/ Innovacio, 2, 08225 Terrassa - Barcelona, ES**  
**Marina Virgili Bernardó, Plaza Lesseps 11, 2<sup>a</sup> 1<sup>a</sup>, 08023 Barcelona, ES**  
**Elena Carceller González, Calle Joan Miro 2, 2<sup>a</sup> 1<sup>a</sup>, 08173 Sant Cugat Del**  
**Valles (Barcelona), ES**  
**Jordi Salas Solana, Calle Juli González 2, 3o 1a, 08401 Granollers**  
**(Barcelona), ES**

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo VUKINA & PARTNERI d.o.o., 10000 Zagreb, HR

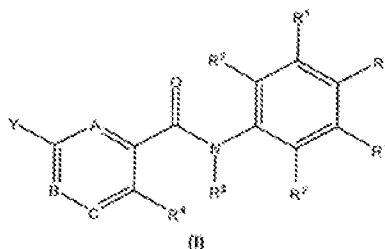
(54) Naziv izuma:

**SUPSTITUIRANI BENZAMIDI S AKTIVNOŠĆU PREMA EP4 RECEPTORIMA**

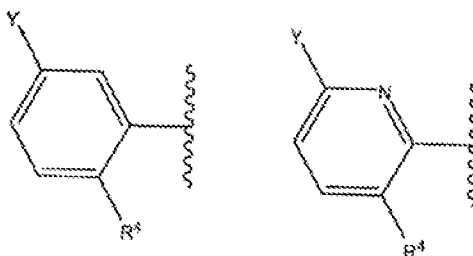
HR P20170221 T1

## PATENTNI ZAHTJEVI

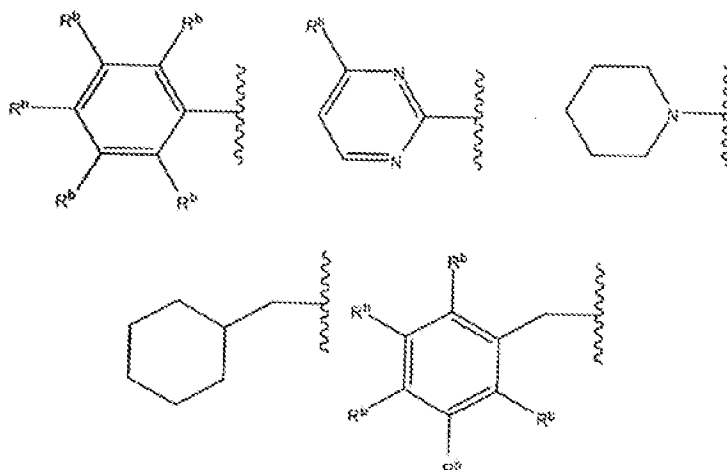
1. Spoj opće formule (I):



- 5 gdje  
 svaki  $R^1$  može biti  $-COOH$ ; H; halogen; tetrazol;  $-SO_2-NH-C(=O)-R'$ ;  $-C(=O)NH-SO_2-R'$ ; ili  $-SO_2-OH$  uz uvjet da samo jedan od njih uvijek mora predstavljati  $-COOH$ ; ili tetrazol ili  $-SO_2-NH-C(=O)-R'$  ili  $C(=O)NH-SO_2-R'$  ili  $-SO_2-OH$ ,  
 svaki  $R^2$  je neovisno izabran iz skupine koja se sastoji od H; halogena;  $C_{1-6}$ -alkila; ili  $-O-C_{1-6}$ -alkila, uz uvjet da  
 10 najmanje jedan  $R^2$  mora biti različiti od H  
 $R^3$  je izabran između H; ili  $C_{1-6}$ -alkila;  
 $R^4$  je halogen ili  $C_{1-6}$ -alkil;  
 A, B i C neovisno predstavljaju  $CR^a$  ili N;  
 Y je  $-NR^5R^6$ ;  $-OR^7$ ; fenil; po izboru supstituiran s najmanje jednim  $R^b$ ; benzil po izboru supstituiran s najmanje  
 15 jednim  $R^b$ ; 5- ili 6-člani heterociklički prsten, po izboru supstituiran s najmanje jednim  $R^b$  koji sadrži najmanje jedan heteroatom izabran između N, O ili S;  $-C_{1-4}$ -alkilen- $C_{3-6}$ -cikloalkil; ili  $C_{2-6}$ -alkil;  
 $R^5$  i  $R^6$  su neovisno izabrani između H;  $C_{1-6}$ -alkila; benzila;  $C_{3-6}$ -cikloalkila;  $-C_{1-4}$ -alkilen- $C_{3-6}$ -cikloalkila; ili  $-C_{1-4}$ -alkilen- $C_{1-6}$ -alkiloksi;  
 $R^7$  je H,  $C_{1-6}$ -alkil, benzil po izboru supstituiran s najmanje jednim  $R^c$ , ili  $-C_{1-4}$ -alkilen- $C_{3-6}$ -cikloalkil;  
 20  $R^1$  je neovisno izabran između vodika;  $C_{1-6}$ -alkila; po izboru supstituiranog fenila; ili  $-N(CH_3)_2$ ;  
 $R^a$  je H ili  $C_{1-6}$ -alkil;  
 svaki  $R^b$  je neovisno H;  $C_{1-6}$ -alkil; halogen;  $-CN$ ; tri-halo- $C_{1-6}$ -alkil;  $CONR^8R^9$ ;  $-OR^{10}$  ili  $-C_{1-4}$ -alkilen- $OR^{11}$ ;  
 svaki  $R^c$  je neovisno H;  $C_{1-6}$ -alkil; ili halogen;  
 $R^8$  i  $R^9$  su neovisno izabrani između H; ili  $C_{1-6}$ -alkila;  
 25  $R^{10}$  i  $R^{11}$  su neovisno izabrani između H; ili  $C_{1-6}$ -alkila;  
 uz uvjet da kada  $R^1$  je  $COOH$  u meta položaju i  $R^2$  je ili metil ili Cl, ili kada  $R^1$  je  $COOH$  u para položaju i  $R^2$  je metil,  $R^7$  nije metil i  $R^4$  nije Br, te  
 uz uvjet da kada  $R^1$  je tetrazol, okolnosti gdje Y je metoksi ili pirolidinil i  $R^4$  je Br ili Cl nisu moguće, te njihove soli i solvati.  
 30 2. Spoj prema zahtjevu 1 gdje jedan  $R^1$  supstituent je  $-COOH$  te druga dva  $R^1$  supstituenta su vodici.  
 3. Spoj prema bilo kojim zahtjevima 1 ili 2 gdje svaki  $R^2$  je neovisno izabran između H, metila ili Cl uz uvjet da najmanje jedan  $R^2$  je različiti od H.  
 4. Spoj prema bilo kojim zahtjevima od 1 do 3 gdje su A, B i C takvi da stvaraju dio molekule izabran između:

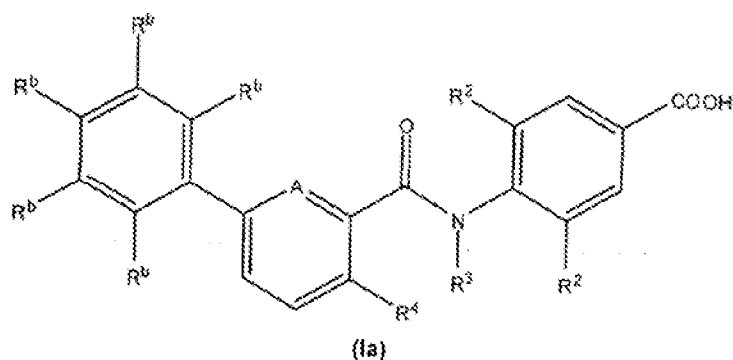


- 35 gdje  $R^4$  i Y su istog značenja kao u zahtjevu 1.  
 5. Spoj prema zahtjevu 4 gdje svaki  $R^4$  je neovisno izabran između metila ili Cl.  
 6. Spoj prema zahtjevu 1 gdje Y je  $-NR^5R^6$ ;  $-OR^7$  ili jedan od sljedećih skupina:



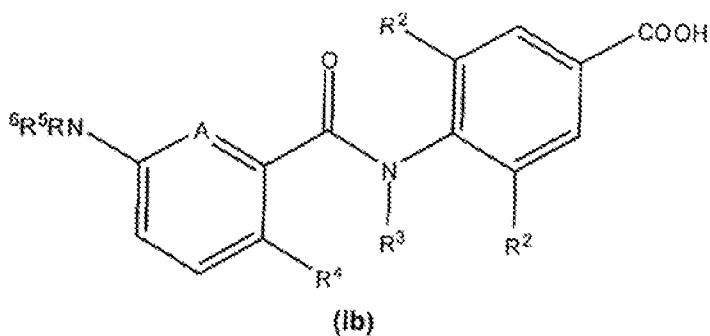
gdje  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  i  $R^b$  su istog značenja kao u zahtjevu 1.

7. Spoj prema zahtjevu 1 opće formule (Ia):



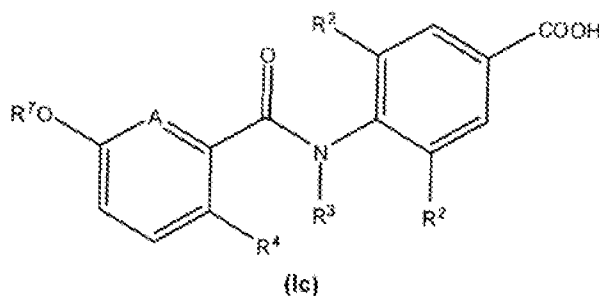
5 gdje  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^b$  i  $A$  su istog značenja kao u zahtjevu 1.

8. Spoj prema zahtjevu 1 opće formule (Ib):



gdje  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  i  $R^6$  i  $A$  su istog značenja kao u zahtjevu 1.

9. Spoj prema zahtjevu 1 opće formule (Ic):



gdje  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  i  $A$  su istog značenja kao u zahtjevu 1.

10. Spoj prema bilo kojim zahtjevima od 1 do 9 izabran između:

- 4-(4-kloro-3'-metoksibifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;

- 4-(4-kloro-3'-(hidroksimetil)bifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(3'-metoksi-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(3'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(3'-cijano-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 5 • 3,5-dikloro-4-(3'-(hidroksimetil)-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3'-cijano-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3'-metoksi-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 4-(3'-(hidroksimetil)-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(5'-kloro-2'-fluoro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 10 • 4-(2',5'-difluoro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(2'-fluoro-5'-metoksi-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(3'-karbamoil-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3'-kloro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 15 • 3,5-dikloro-4-(4-kloro-3'-(hidroksimetil)bifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(4-kloro-3'-metoksibifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(4-kloro-3'-cijanobifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 4-(3'-kloro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 20 • 4-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-3-metilbenzojeva kiselina;
- 3-kloro-4-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-5-metilbenzojeva kiselina;
- 4-(3-kloro-6-(3-klorofenil)pikolinamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 4-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)benzojeva kiselina;
- 25 • 3-kloro-4-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)benzojeva kiselina;
- 3-kloro-4-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)-5-metilbenzojeva kiselina;
- 4-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)-3-metoksibenzojeva kiselina;
- 4-(5-(benziloksi)-2-klorobenzamido)-3,5-diklorobenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izopropoksibenzamido)benzojeva kiselina;
- 30 • 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-metoksibenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(ciklobutilmetoksi)benzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-etoksibenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(neopentiloksi)benzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(2,4-difluorobenziloksi)benzamido)benzojeva kiselina;
- 35 • 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(4-kloro-2-fluorobenziloksi)benzamido)benzojeva kiselina;
- 4-(2-kloro-5-(2,4-difluorobenziloksi)benzamido)-2,3,5,6-tetrafluorobenzojeva kiselina;
- 3-(3'-kloro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-4-metilbenzojeva kiselina;
- 3-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-2-metilbenzojeva kiselina;
- 3-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-4-metilbenzojeva kiselina;
- 40 • 4-kloro-3-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)benzojeva kiselina;
- 3-(3-kloro-6-(3-klorofenil)pikolinamido)-4-metilbenzojeva kiselina
- 3-(2-kloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)-4-metilbenzojeva kiselina;
- 3-(2-kloro-5-izobutoksibenzamido)-4-metilbenzojeva kiselina;
- 3-(3'-kloro-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-4-izopropilbenzojeva kiselina;
- 45 • 3-(3',4-diklorobifenil-3-ilkarboksamido)-4-izopropilbenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(3-klorofenil)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 3-kloro-4-(3-kloro-6-(3-klorofenil)pikolinamido)-5-metilbenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-izobutoksipikolinamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(ciklopropilmetilamino)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 50 • 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(ciklopentilamino)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 4-(6-(benzilamino)-3-kloropikolinamido)-3,5-diklorobenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-((2-etoksietil)(metil)amino)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 4-(6-(butil(metil)amino)-3-kloropikolinamido)-3,5-diklorobenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(dietilamino)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 55 • 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(propilamino)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(3-kloro-6-(piperidin-1-il)pikolinamido)benzojeva kiselina;
- Natrijev 3,5-dimetil-4-(4-metil-3'-(trifluorometil)bifenil-3-ilkarboksamido)benzoat;
- 4-(3'-kloro-5'-metoksi-4-metilbifenil-3-ilkarboksamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;

- Natrijev 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)benzamido)benzoat;
- 3,5-dikloro-4-(5-(cikloheksilmetil)-2-metilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 4-(5-benzil-2-klorobenzamido)-3,5-diklorobenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 5 • 4-(2-kloro-5-izobutoksi-N-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutoski-N-metilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutoski-N-etilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutoski-N-izobutilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-izobutoski-N-propilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 10 • 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(2,4-difluorobenziloksi)-N-etilbenzamido)benzojeva kiselina;
- 3,5-dikloro-4-(2-kloro-5-(4-kloro-2-fluorobenziloksi)-N-etilbenzamido)benzojeva kiselina;
- Natrijev 3-(5-(benziloksi)-2-klorobenzamido)-4-metilbenzoat;

te njihove soli, solvati i prolijekovi.

11. Spoj prema bilo kojim zahtjevima od 1 do 10 za primjenu kao lijek.

15 12. Spoj prema bilo kojim zahtjevima od 1 do 10 za primjenu u liječenju i/ili profilaksi od bolesti ili poremećaja posredovanih EP4 receptorom.

13. Spoj za primjenu prema zahtjevu 12 gdje bolest ili poremećaji obuhvaćaju upalnu bol uključujući bol u križima i vratu, koštanu bol, poslijeporođajnu bol, zubobolju, iščašenja i uganuća, miozitis, neuralgiju, sinovitis, artritis, uključujući reumatoidni artritis, degenerativne bolesti zglobova, giht i ankilozantni spondilitis, burzitis, opekline uključujući zračenje i korozivne kemijske ozljede te opekline od sunca; postoperativnu bol; neuropatsku bol; visceralnu bol; tenzijsku glavobolju; glavobolje u nakupinama; migrenu; poremećaje pokretljivosti uključujući gastrointestinalne poremećaje, urinarnu inkontinenciju i druge bolesti urinarnog trakta; dismenoreju; prijevremeni porođaj; dijabetičku retinopatiju; tumorsku angiogenezu; karcinom; metastatički rast tumora; neurodegenerativne bolest uključujući senilnu demenciju; Alzheimerovu bolest; Pickovu bolest; Huntingtonovu koreu; Parkinsonovu bolest; Creutzfeldt-Jakobovu bolest ili amiotrofičnu lateralnu sklerozu; neuroprotekciju/moždani udar; glaukom; osteoporozu; prijelome kostiju; Pagetovu bolest; hipertermiju uključujući razne oblike vrućica uključujući reumatsku vrućicu; simptome vezane uz gripu ili druge virusne infekcije; gastrointestinalne poremećaje vezane uz kemoterapiju ili sindrom iritabilnoga crijeva; gastrointestinalno krvarenja; poremećaje koagulacije uključujući anemiju, hipoprotrombinemiju, hemofiliju ili druge probleme krvarenja; bubrežne bolesti uključujući nefritis posebice mežangioproliferativni glomerulonefritis i nefrotski sindrom; trombozu i okluzivne vaskularne bolesti; upalne bolesti uključujući liječenje stanja kože poput opekline, ekcema, dermatitisa, psorijaze; oftalmološke bolesti uključujući glaukom, retinitis, retinopatije, uveitis te akutnu ozljedu očnog tkiva poput konjuktivitisa; plućne poremećaje uključujući astmu, bronhitis, emfizem, alergijski rinitis, respiratorni distres sindrom, bolest uzgajivača golubova, farmerska pluća, KOPB; poremećaje gastrointestinalnog trakta uključujući aftozni čir, Crohnovu bolest, atopijski gastritis, varioliformni gastritis, ulcerozni kolitis, celijakiju, regionalni ileitis, sindrom iritabilnog crijeva, upalnu bolest crijeva, gastroezofagealnu refluksnu bolest; transplantaciju organa; druga stanja s upalnom komponentom poput vaskularne bolesti, migrene, periarteritisa nodoze, tiroiditisa, aplastične anemije, Hodgkinove bolesti, sklerodome, mijastenije gravis, multiple skleroze, sarkoidoze, nefrotskog sindroma, Bechetovog sindroma, polimiozitisa, gingivitisa, ishemije miokarda, groznice, sistemskog eritemskog lupusa, polimiozitisa, tendinitisa, burzitis i Sjögrenovog sindroma; bolesti kostiju **karakterizirane** abnormalnim metabolizmom kosti ili resorpcijom poput osteoporoze posebice postmenopauzalne osteoporoze, hiperkalcemije, hiperparatiroidizma, Pagetove bolesti kostiju, osteolize, maligne hiperkalcemije s ili bez koštanih metastaza, reumatoidnog artritisa, periodontitisa, osteoartritisa, ostealgije, osteopenije, tumorske kaheksije, kalkuloze, litijaze posebice urolitijaze, solidnog karcinoma, gihta i ankilozantnog spondilitisa, tendinitisa i burzitisa; imunološke bolesti poput multiple skleroze, reumatoidnog artritisa, upalne bolesti crijeva i alergijskih kožnih poremećaja; kontaktnu hipersenzitivnost, kašalj i endometrijozu.

14. Spoj za primjenu prema zahtjevu 12 gdje bolesti ili poremećaji obuhvaćaju upalnu bol uključujući bol u križima i vratu, koštanu bol, poslijeporođajnu bol, zubobolju, iščašenja i uganuća, miozitis, neuralgiju, sinovitis, artritis, uključujući reumatoidni artritis, degenerativne bolesti zglobova, giht i ankilozantni spondilitis, burzitis, opekline uključujući zračenje i korozivne kemijske ozljede te opekline od sunca; postoperativnu bol; neuropatsku bol; visceralnu bol; tenzijsku glavobolju; glavobolje u nakupinama; migrene; urinarnu inkontinenciju i druge bolesti urinarnog trakta; upalne bolesti uključujući liječenje stanja kože poput opekline od sunca, opekline, ekcema, dermatitisa, psorijaze; oftalmološke bolesti poput glaukoma, retinitisa, retinopatije, uveitisa te akutne ozljede očnog tkiva poput konjuktivitisa; plućni poremećaji uključujući astmu, bronhitis, emfizem, alergijski rinitis, respiratorni distres sindrom, bolest uzgajivača golubova, farmerska pluća, KOPB; poremećaje gastrointestinalnog trakta uključujući aftozni čir, Crohnovu bolest, atopijski gastritis, varioliformni gastritis, ulcerozni kolitis, celijakiju, regionalni ileitis, sindrom iritabilnog crijeva, upalnu bolest crijeva, gastroezofagealnu refluksnu bolest; transplantaciju organa; druga stanja s upalnom komponentom poput vaskularne bolesti, migrene, periarteritisa nodoze, tiroiditisa, aplastične anemije, Hodgkinove bolest, sklerodome, mijastenije gravis, multiple skleroze, sarkoidoze, nefrotskog sindroma, Bechetovog sindrom, polimiozitisa, gingivitisa, ishemije miokarda, groznice,

- sistemskeg eritemskog lupusa, polimiozitisa, tendinitisa, burzitisa i Sjögrenovog sindroma; bolesti kostiju **karakterizirane** abnormalnim metabolizmom kosti ili resorpcijom poput osteoporoze posebice postmenopauzalne osteoporoze, hiperkalcemije, hiperparatiroidizma, Pagetove bolesti kostiju, osteolize, maligne hiperkalcemije s ili bez koštanih metastaza, reumatoidnog artritisa, periodontitisa, osteoartritisa, ostealgije, osteopenije, tumorske kaheksije, kalkuloze, litijaze posebice urolitijaze, solidnog karcinoma, gihta i ankilozatnog spondilitisa, tendinitisa i burzitisa; imunološke bolesti poput multiple skleroze, reumatoidnog artritisa, upalne bolesti crijeva i alergijskih kožnih poremećaja; kontaktnu hipersenzitivnost, kašalj i endometrijozu.
- 5
15. Farmaceutski pripravak koji obuhvaća najmanje jedan spoj prema bilo kojima zahtjevima 1-10 i najmanje jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, aditiv, pomoćno sredstvo ili vehikulum.