

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200732019**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **28.03.2007**

A61K 31/00

A61P 25/00

A61K 51/00

A61K 49/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
31.05.2018

(96) Evropska patentna prijava:
28.03.2007 EP 07712961.7

(30) Prednostna pravica:
29.03.2006 US 786700 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 2007/110629, 04.10.2007

(86) Mednarodna patentna prijava:
28.03.2007 WO PCT/GB2007/001105

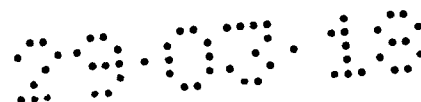
(97) Objava evropskega patenta:
EP 2004155 B1, 21.02.2018

(72) Izumitelji: **WISCHIK Claude Michel, Aberdeen Aberdeenshire AB24 1RQ, GB;**
RICKARD Janet Elizabeth, Aberdeen Aberdeenshire AB23 8DS, GB;
HARRINGTON Charles Robert, Aberdeen Aberdeenshire AB25 2HU, GB;
HORSLEY David, Ellon Aberdeenshire AB41 6RU, GB

(73) Imetnik: **WisTa Laboratories Ltd.,**
25 Bukit Batok Crescent, The Elitist 06-13, Singapore 658066, SG

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **INHIBITORJI AGREGACIJE PROTEINOV**



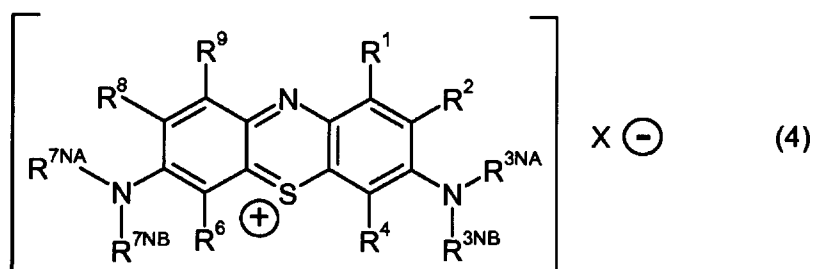
EP 2 004 155 B1

Inhibitorji agregacije proteinov

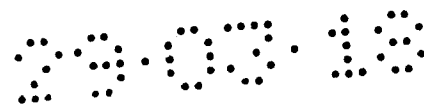
Patentni zahtevki

1. Uporaba diaminofenotiazinske spojine v izdelavi zdravila za inhibiranje ali reverzijo agregacije sinukleina,
 kjer je agregacija povezana z bolezenskim stanjem, ki se manifestira kot nevrodegeneracija in/ali klinična demenca,
 pri čemer je bolezen izbrana izmed: Parkinsonove bolezni (PD), demence z Lewyjevim telesci (DLB), multiple sistemske atrofije (MSA), z zdravilom-induciranega parkinsonizma; čiste avtonomne odpovedi (PAF),
 in kjer je navedeno zdravilo za zdravljenje navedenega bolezenskega stanja in kjer se v navedenem zdravljenju diaminofenotiazinska spojina daje oralno kot bodisi:
 - (i) odmerne enote okoli 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 ali 130 mg trikrat dnevno; ali
 - (ii) odmerne enote okoli 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ali 200 mg dvakrat dnevno; ali
 - (iii) odmerek manjši od ali enak 400 mg skupnega dnevnega odmerka,

kjer je navedena spojina izbrana izmed spojin z naslednjimi formulami:



kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 neodvisno izbran izmed:



-H;
 -F; -Cl; -Br; -I;
 -OH; -OR;
 -SH; -SR;
 -NO₂;
 -C(=O)R;
 -C(=O)OH; -C(=O)OR;
 -C(=O)NH₂; -C(=O)NHR; -C(=O)NR₂; -C(=O)NR^{N1}R^{N2};
 -NH₂; -NHR; -NR₂; -NR^{N1}R^{N2};
 -NHC(=O)H; -NRC(=O)H; -NHC(=O)R; -NRC(=O)R;
 -R;

kjer je vsak R neodvisno izbran izmed:

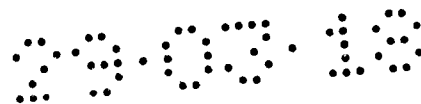
nesubstituiranega alifatskega C₁₋₆alkila; substituiranega alifatskega C₁₋₆alkila;
 nesubstituiranega alifatskega C₂₋₆alkenila; substituiranega alifatskega C₂₋₆alkenila;
 nesubstituiranega C₃₋₆cikloalkila; substituiranega C₃₋₆cikloalkila;
 nesubstituiranega C₆₋₁₀karboarila; substituiranega C₆₋₁₀karboarila;
 nesubstituiranega C₅₋₁₀heteroarila; substituiranega C₅₋₁₀heteroarila;
 nesubstituiranega C₆₋₁₀karboaril-C₁₋₄alkila; substituiranega C₆₋₁₀karboaril-C₁₋₄alkila;

kjer v vsaki skupini -NR^{N1}R^{N2}, neodvisno, R^{N1} in R^{N2} skupaj z atomom dušika, na katerega sta vezana, tvorita obroč, ki ima od 3 do 7 obročnih atomov;

in kjer je v vsaki skupini -NR^{3NA}R^{3NA}:

vsak od R^{3NA} in R^{3NB} neodvisno izbran izmed:

-H;
 nesubstituiranega alifatskega C₁₋₆alkila; substituiranega alifatskega C₁₋₆alkila;



nesubstituiranega alifatskega C_{2-6} alkenila; substituiranega alifatskega C_{2-6} alkenila;

nesubstituiranega C_{3-6} cikloalkila; substituiranega C_{3-6} cikloalkila;

nesubstituiranega C_{6-10} karboarila; substituiranega C_{6-10} karboarila;

nesubstituiranega C_{5-10} heteroarila; substituiranega C_{5-10} heteroarila;

nesubstituiranega C_{6-10} karboaril- C_{1-4} alkila; substituiranega C_{6-10} karboaril- C_{1-4} alkila;

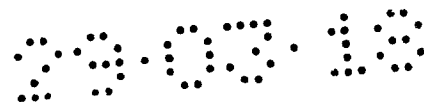
ali: R^{3NA} in R^{3NB} skupaj z atomom dušika, na katerega sta vezana, tvorita obroč, ki ima od 3 do 7 obročnih atomov;

in kjer je skupina $-NR^{7NA}R^{7NB}$ enaka kot $-NR^{3NA}R^{3NB}$;

in kjer je X- eden ali več anionskih protiionov, da se doseže električna nevtralnost;

in farmacevtsko sprejemljivih soli, mešanih soli, hidratov in solvatov le-teh.

2. Uporaba po zahtevku 1, kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 neodvisno izbran izmed:
 - H;
 - R.
3. Uporaba po zahtevku 1 ali zahtevku 2, kjer je vsak R neodvisno izbran izmed:
 - nesubstituiranega alifatskega C_{1-6} alkila; substituiranega alifatskega C_{1-6} alkila.
4. Uporaba po katerem koli od zahtevkov 1 do 3, kjer so substituenti na R, če so prisotni, neodvisno izbrani izmed:
 - F; -Cl; -Br; -I;
 - OH; -OR;
 - C(=O)OH; -C(=O)OR';
 - R', kjer je vsak R' neodvisno izbran izmed:
 - nesubstituiranega alifatskega C_{1-6} alkila;



nesubstituiranega alifatskega C_{2-6} alkenila;

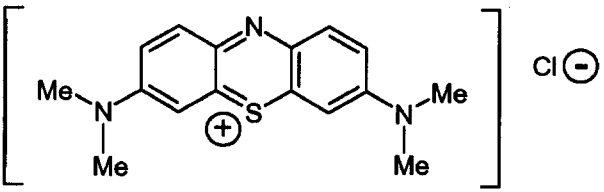
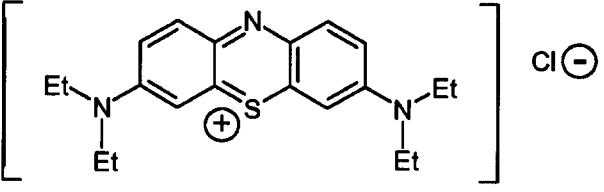
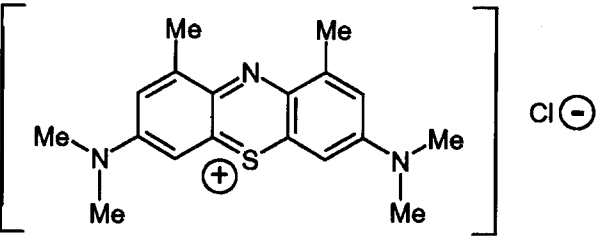
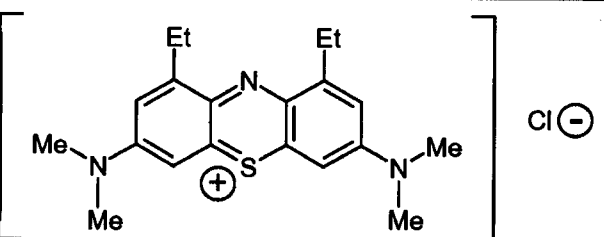
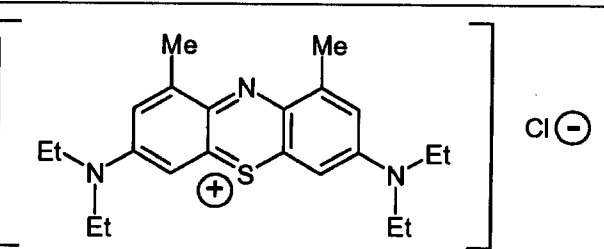
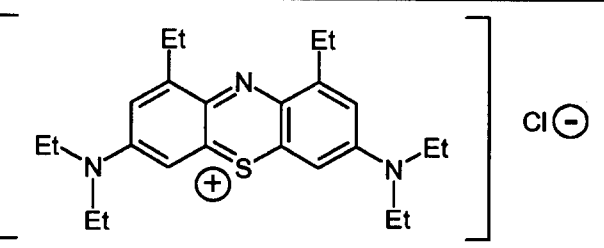
nesubstituiranega C_{3-6} cikloalkila;

nesubstituiranega C_{6-10} karboarila;

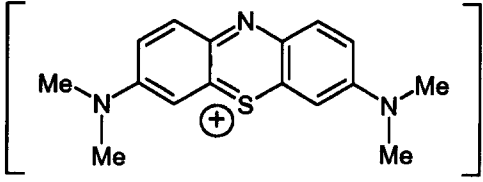
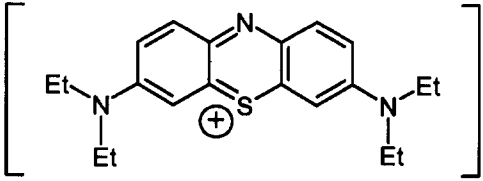
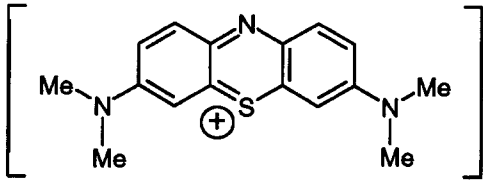
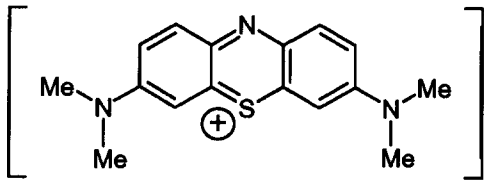
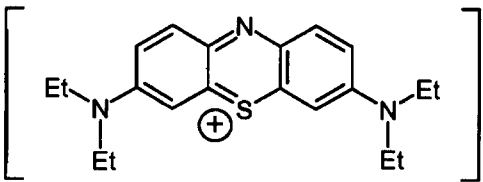
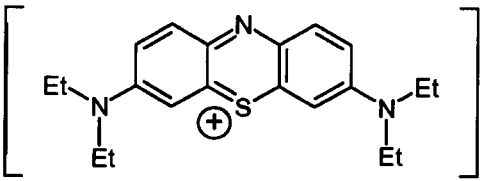
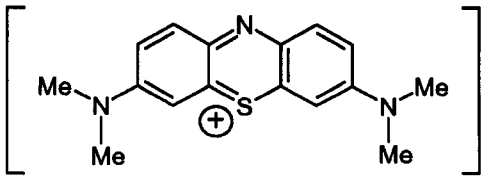
nesubstituiranega C_{5-10} heteroarila;

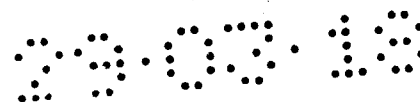
nesubstituiranega C_{6-10} karboaril- C_{1-4} alkila.

5. Uporaba po zahtevku 1, kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 neodvisno izbran izmed: -H, -Me, -Et, -nPr in -iPr.
6. Uporaba po zahtevku 5, kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 neodvisno izbran izmed: -H, -Me in -Et.
7. Uporaba po zahtevku 1, kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 neodvisno izbran izmed: -H in -Me.
8. Uporaba po zahtevku 7, kjer je vsak od R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^8 in R^9 -H.
9. Uporaba po katerem koli od zahtevkov od 1 do 8, kjer je v vsaki skupini $-NR^{3NA}R^{3NB}$ vsak od R^{3NA} in R^{3NB} neodvisno izbran izmed: -H, -Me, -Et, -nPr in -iPr.
10. Uporaba po zahtevku 9, kjer je v vsaki skupini $-NR^{3NA}R^{3NB}$ vsak od R^{3NA} in R^{3NB} neodvisno izbran izmed: -H in -Me.
11. Uporaba po katerem koli od zahtevkov od 1 do 10, kjer je X-, če je prisoten, eden ali več anionskih protiionov, da se doseže električna nevtralnost, po izbiri izbran izmed: Cl^- , Br^- ali I^- .
12. Uporaba po zahtevku 1, kjer je spojina izbrana izmed naslednjih spojin in farmacevtsko sprejemljivih soli, mešanih soli, hidratov in solvatov le-teh:

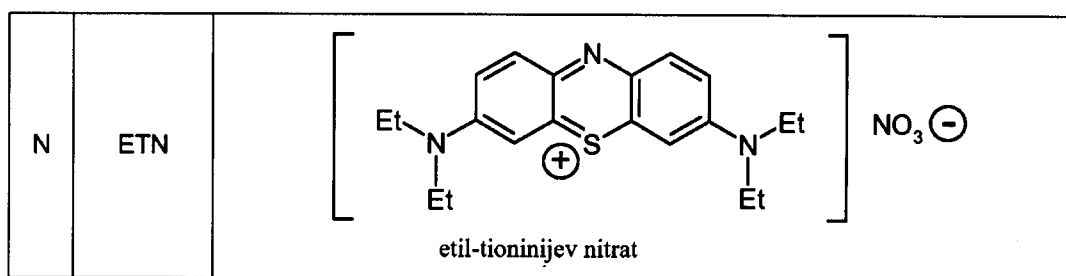
A	MTC	 metil-tioninijev klorid
B	ETC	 etil-tioninijev klorid
C	DMMTC	 1,9-dimetil-metil-tioninijev klorid
D	DEMTC	 1,9-dietil-metil-tioninijev klorid
E	DMETC	 1,9-dimetil-etil-tioninijev klorid
F	DEETC	 1,9-dietil-etil-tioninijev klorid

(nadaljevanje)

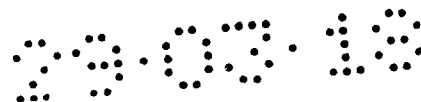
G	MTZ	 $\text{Cl}^- \quad (0.5 \text{ ZnCl}_2)$ mešana sol metil-tioninijev klorid cinkov klorid
H	ETZ	 $\text{Cl}^- \quad (0.5 \text{ ZnCl}_2)$ mešana sol etil-tioninijev klorid cinkov klorid
I	MTI	 I^- metil-tioninijev jodid
J	MTI.HI	 $\text{I}^- \quad \text{HI}$ mešana sol metil-tioninijev jodid vodikov jodid
K	ETI	 I^- etil-tioninijev jodid
L	ETI.HI	 $\text{I}^- \quad \text{HI}$ mešana sol etil-tioninijev jodid vodikov jodid
M	MTN	 NO_3^- metil-tioninijev nitrat



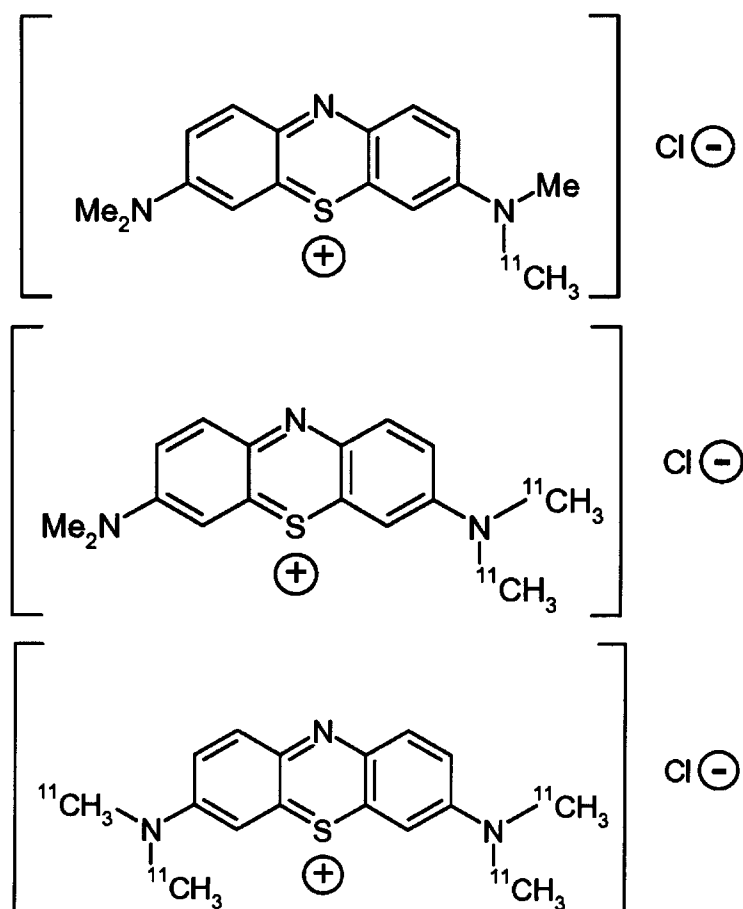
(nadaljevanje)



13. Diaminofenotiazinska spojina, kot je opisana v katerem koli od zahtevkov od 1 do 12, za uporabo v postopku zdravljenja ali profilaksi nevrodegenerativnega bolezenskega stanja in/ali klinične demence, povezane/ga z agregacijo sinukleina, pri čemer postopek obsega dajanje subjektu profilaktično ali terapevtsko učinkovite količine navedene diaminofenotiazinske spojine ali terapevtskega sestavka, ki obsega le-to, tako da se inhibira agregacija sinukleina, kjer je agregacija povezana z bolezenskim stanjem, ki se manifestira kot nevrodegeneracija in/ali klinična demenca, pri čemer je bolezen izbrana izmed: Parkinsonove bolezni (PD), demence z Lewyjevim telesci (DLB), multiple sistemske atrofije (MSA), z zdravilom-induciranega parkinsonizma, čiste avtonomne odpovedi (PAF), kjer se v navedenem postopku diaminofenotiazinska spojina daje oralno kot bodisi:
- (i) odmerne enote okoli 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 ali 130 mg trikrat dnevno; ali
 - (ii) odmerne enote okoli 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ali 200 mg dvakrat dnevno; ali
 - (iii) odmerek manjši od ali enak 400 mg skupnega dnevnega odmerka.
14. Uporaba po katerem koli od zahtevkov od 1 do 12, kjer navedeno zdravljenje obsega dajanje navedene diaminofenotiazinske spojine v kombinaciji s spojino, ki modulira dopaminske nivoje pri sesalcu, ki naj se ga zdravi.



15. Uporaba po katerem koli od zahtevkov od 1 do 12 ali 14, kjer se daje dnevni celokupni odmerek, ki je večji od ali enak 300 mg, 200 mg ali 100 mg.
16. Spojina po zahtevku 13, kjer navedeno zdravljenje obsega dajanje navedene diaminofenotiazinske spojine v kombinaciji s spojino, ki modulira dopaminske nivoje pri sesalcu, ki naj se ga zdravi.
17. Spojina po zahtevku 13 ali 16, kjer se daje dnevni celokupni odmerek, ki je večji od ali enak 300, 200 ali 100 mg.
18. Uporaba diaminofenotiazinske spojine, ki je sposobna markirati agregiran sinuklein, v postopku izdelave diagnostičnega ali prognostičnega reagenta za uporabo v diagnozi ali prognozi sinukleinopatijskega bolezenskega stanja, kjer je navedena diaminofenotiazinska spojina spojina, kot je opisana v katerem koli od zahtevkov od 1 do 12, in vključuje, je konjugirana na, je kelirana z ali je drugače povezana z enim ali več izotopi, radioizotopi, pozitrone-emitirajočimi atomi, magnetnimi resonančnimi markerji, barvili, fluorescentnimi markerji ali antigenskimi skupinami.
19. Uporaba po zahtevku 18, kjer je vsaj eden od obročnih ogljikovih atomov od diaminofenotiazinske spojine ^{11}C in/ali je vsaj eden od ogljikovih atomov od vsaj enega od substituentov $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{3\text{NA}}, \text{R}^{3\text{NB}}, \text{R}^{7\text{NA}}$ in $\text{R}^{7\text{NB}}$ ^{11}C .
20. Uporaba po zahtevku 19, izbrana izmed naslednjih spojin in farmacevtsko sprejemljivih soli, mešanih soli, hidratov in solvatov le-teh:



21. Postopek markiranja agregiranega sinukleina, ki obsega stopnje:
kontaktiranje agregiranega sinukleina z diaminofenotiazinsko spojino, kot je opisana v katerem koli od zahtevkov od 18 do 20.
22. Diaminofenotiazinska spojina, kot je opisana v katerem koli od zahtevkov od 18 do 20, za uporabo v postopku diagnoze ali prognoze sinukleinopatije pri subjektu, za katerega se predvideva, da trpi zaradi bolezni, ki obsega stopnje:
- (i) uvedbo navedene diaminofenotiazinske spojine v subjekt,
 - (ii) določitev prisotnosti in/ali količine navedene spojine, vezane na sinuklein ali agregiran sinuklein v možganih subjekta,
 - (iii) koreliranje rezultata določitve, narejene v (ii), z bolezenskim stanjem subjekta.

23. Uporaba po katerem koli od zahtevkov od 1 do 12 ali 14 do 15 ali 18 do 20, kjer je sinuklein α -sinuklein.
24. Postopek po zahtevku 21, kjer je sinukelin α -sinuklein.
25. Spojina za uporabo po katerem koli od zahtevkov 13 ali 16 do 17, kjer je sinuklein α -sinuklein.