



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20170183 T1

HR P20170183 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 24.03.2017.

(21) Broj predmeta: P20170183T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.02.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2010057844
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.11.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10784416.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.11.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011063400
Datum međunarodne objave: 26.05.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2504003 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.10.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2504003 B1
Datum objave europskog patenta: 09.11.2016.

(31) Broj prve prijave: 263698 P
264129 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.11.2009.
24.11.2009.

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

(73) Nositelj patenta:

Cardioxyl Pharmaceuticals Inc., Exchange East, Suite 212, 1450 Raleigh Road, Chapel Hill, NC 27517, US

(72) Izumitelji:

Vincent J. Kalish, 344 Dubois Road, Annapolis, MD 21401, US

Reza Mazhari, 551 Alleheny Avenue, Towson, MD 21204, US

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Gorana Grubišić, dipl.iur., 10000 Zagreb, HR

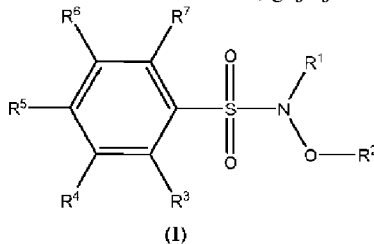
(54) Naziv izuma:

DONORI NITROKSILA ZA LIJEČENJE PLUĆNE HIPERTENZIJE

HR P20170183 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Donor nitroksila za primjenu u metodi liječenja plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule I



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 su nezavisno odabrani od H, halo, alkilsulfonyl, *N*-hidroksilsulfonamidil, perhaloalkil, nitro, aril, cijano, alkoksi, perhaloalkoksi, alkil, supstituirani ariloksi, alkilsulfanil, alkilsulfinil, heterocikloalkil, supstituirani heterocikloalkil, dialkilamino, cikloalkoksi, cikloalkilsulfanil, arilsulfanil i arilsulfinil.

2. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1, gdje je efikasna količina manja od oko 1 g/kg/d i/ili gdje je sisavac čovjek.
3. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1 ili 2, gdje je spoj administriran intravenski, oralno, ili inhalacijom.
4. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, gdje plućna hipertenzija je plućna arterijska hipertenzija, kronična tromboembolijska plućna hipertenzija, ili plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca, gdje bolest lijevog srca je po izboru lijeva srčana insuficijencija, i gdje je lijeva srčana insuficijencija po izboru (i) sistolna srčana insuficijencija, (ii) dijastolna srčana insuficijencija, ili (iii) kronično ili akutno dekompenzirana.
5. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje:

(1) jedan od R^3 i R^7 je sve osim H; najmanje jedan od R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 je sve osim halo; kada jedan od R^3 ili R^7 je halo i R^3 ili R^7 koji nije halo je H i jedan od R^4 ili R^6 je halo i R^4 ili R^6 koji nije halo je H, R^5 je sve osim halo ili vodik; kada R^4 , R^5 i R^6 su H i jedan od R^3 i R^7 je H, R^3 ili R^7 koji nije H je sve osim nitro ili alkil; i kada R^4 i R^6 su H i R^3 i R^7 su alkil, R^5 je sve osim alkil; ili

(2) R^3 je halo, alkilsulfonyl, perhaloalkil, alkil koji ima 1 do 4 ugljikovih atoma, nitro ili cijano; ili

(3) R^3 je halo, alkilsulfonyl, perhaloalkil, alkil koji ima 1 do 4 ugljikovih atoma, nitro ili cijano; i najmanje tri od R^4 , R^5 , R^6 i R^7 su H; ili

(4) R^3 je halo, alkilsulfonyl, perhaloalkil, alkil koji ima 1 do 4 ugljikovih atoma, nitro ili cijano; i R^4 , R^5 , R^6 i R^7 su H; ili

(5) R^3 je halo, metilsulfonyl, perfluorometil, perfluorometoksi, izopropil, nitro ili cijano; ili

(6) R^3 je halo, metilsulfonyl, perfluorometil, perfluorometoksi, izopropil, nitro ili cijano; i najmanje tri od R^4 , R^5 , R^6 i R^7 su H; ili

(7) R^3 je halo, metilsulfonyl, perfluorometil, perfluorometoksi, izopropil, nitro ili cijano; i R^4 , R^5 , R^6 i R^7 su H.

6. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje donor nitroksila je spoj odabran od:

2,6-Dihloro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Bromo-4-fluoro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2,5-Di-trifluorometil-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Hloro-4-fluoro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2,3-Dihloro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Hloro-4-bromo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Nitro-4-trifluorometil-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Jodo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

N-Hidroksi-2-metansulfonyl benzen sulfonamid;

2,4-Di-bromo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Hloro-4-trifluorometil-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2,4,6-Tri-izopropil-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2,4-Di-fluoro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Fluoro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

2-Bromo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

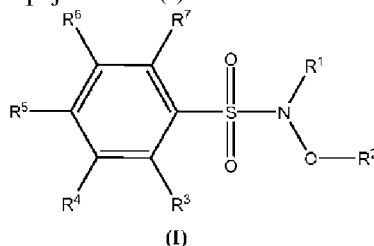
2-(Trifluorometil)-*N*-hidroksi benzen sulfonamid;

N-Hidroksi-2-fenil benzen sulfonamid; i

njihove farmaceutski prihvatljive soli.

7. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje je spoj 2-jodo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid, *N*-Hidroksi-2-metansulfonil benzen sulfonamid, 2-Fluoro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid, 2-Hloro-*N*-hidroksi benzen sulfonamid, 2-Bromo-*N*-hidroksi benzen sulfonamid, ili 2-(Trifluorometil)-*N*-hidroksi benzen sulfonamid.

8. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje je donor nitroksila spoj formule (I):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

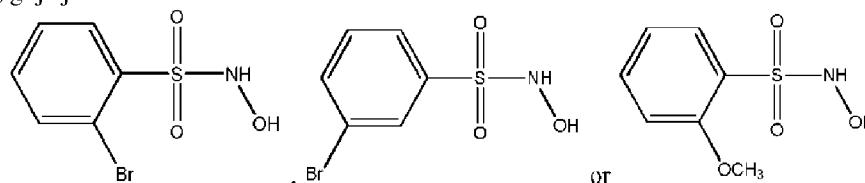
R^1 je H;

R^2 je H;

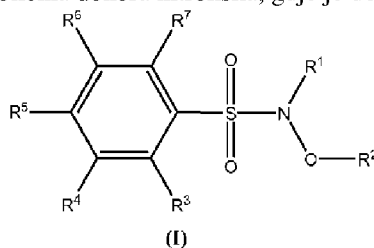
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 su nezavisno odabrani od H, halo, alkilsulfonil, *N*-hidroksilsulfonamidil, perhaloalkil, nitro, aril, cijano, alkoksi, perhaloalkoksi, alkil, supstituirani ariloksi, alkilsulfanil, alkilsulfinil, heterocikloalkil, supstituirani heterocikloalkil, dialkilamino, cikloalkoksi, cikloalkilsulfanil, arilsulfanil, i arilsulfinil, pod uvjetom da najmanje jedan od R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 je sve osim H; i da je najmanje jedan od R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 je sve osim halo; i

gdje R^3 , R^5 , i R^7 su H, jedan od R^4 i R^6 je H, i R^4 ili R^6 koji nije H je sve osim *N*-hidroksisulfonamidil, perhaloalkil ili nitro.

9. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 1 za primjenu u metodi kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje je donor nitroksila:



10. Donor nitroksila za primjenu u metodi za liječenje plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule (I):



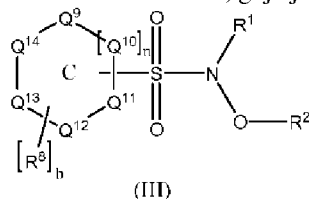
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H, benzil, ili tetrahidropiran-2-il; i

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 su nezavisno odabrani od H, Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , NO_2 , fenil, CN, OCH_3 , OCF_3 , *t*-butil, O-izopropil, 4-nitrofeniloksi, propan-2-tiil, propan-2-sulfinil, morfolino, *N*-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, cikloheksiloksi, ciklopentilsulfanil, fenilsulfanil, fenilsulfinil, karboksil, karboksil ester, acilamino i sulfonilamino, pod uvjetom da najmanje jedan od R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 je sulfonilamino.

11. Donor nitroksila za primjenu u metodi za liječenje plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule (III)



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H, aralkil, ili heterociklil;

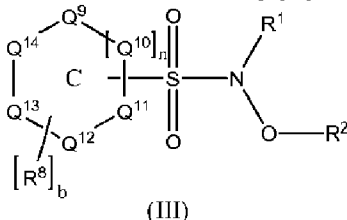
Q^9 , Q^{10} , Q^{11} , Q^{12} , Q^{13} , Q^{14} i n su definirani tako da C je tiofen;

b je 1;

R^8 je halo, alkilsulfonyl, *N*-hidroksilsulfonylamidil, perhaloalkil, nitro, aril, cijano, alkoksi, perhaloalkoksi, alkil, supstituirani ariloksi, alkilsulfanil, alkilsulfinil, heterocikloalkil, supstituirani heterocikloalkil, dialkilamino, NH_2 , OH, $C(O)OH$, $C(O)Oalkil$, $NHC(O)alkilC(O)OH$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)alkilC(O)alkil$, $NHC(O)alkenilC(O)OH$, $NHC(O)NH_2$, $O-alkilC(O)Oalkil$, $NHC(O)alkil$, $C(=N-OH)NH_2$, cikloalkoksi, cikloalkilsulfanil, arilsulfanil, ili arilsulfinil; i

halo je F, Cl, Br, ili I.

12. Donor nitroksila za primjenu u metodi liječenja plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule (III):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H, benzil, ili tetrahidropiran-2-il;

n je 0;

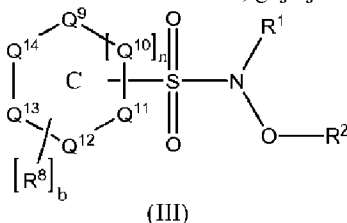
$Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13}$ i Q^{14} su nezavisno odabrani od C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O, i S tako da C je tiofen, izoksazol, pirazol, pirol, imidazol, furan, tiazol, triazol, N-metilimidazol, ili tiadiazol;

R^{10} je H, alkil, acil, ili sulfonyl;

ili (1) b je 1 i R^8 je halo, nitro, alkil, ili cijano ili (2) b je 2 i svako R^8 je nezavisno halo; i

halo je F, Cl, Br, ili I.

13. Donor nitroksila za primjenu u metodi liječenja plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule (III):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H, aralkil, ili heterociklil;

n je 0;

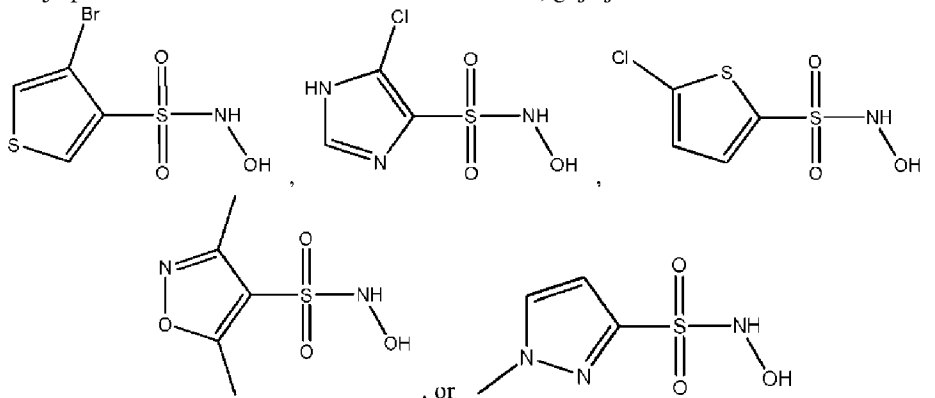
$Q^9, Q^{10}, Q^{11}, Q^{12}, Q^{13}$ i Q^{14} su nezavisno odabrani od C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O, i S tako da C je tiofen, izoksazol, pirazol, pirol, imidazol, furan, tiazol, triazol, N-metilimidazol, ili tiadiazol;

R^{10} je H, alkil, acil, ili sulfonyl;

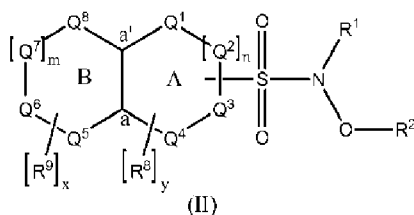
b je 1 i R^8 je halo, nitro, alkil, ili cijano; i

halo je F, Cl, Br, ili I.

14. Donor nitroksila za primjenu u metodi liječenja plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila:



15. Donor nitroksila za primjenu u metodi liječenja plućne hipertenzije, pri čemu metoda sadrži administriranje kod sisavaca kojima je potrebna efikasna količina donora nitroksila, gdje je donor nitroksila spoj formule (II):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R^1 je H;

R^2 je H, aralkil, ili heterociklil;

m i n su nezavisno cijeli broj od 0 do 1;

A je cikloalkil, heterocikloalkil, aromatični ili heteroaromatični prsten koji sadrži dijelove prstena Q^1 , Q^2 , Q^3 i Q^4 , koji su uzeti zajedno sa ugljicima na pozicijama a i a' da formiraju prsten A;

B je cikloalkil, heterocikloalkil, aromatični ili heteroaromatični prsten koji sadrži dijelove prstena Q^5 , Q^6 , Q^7 i Q^8 , koji su uzeti zajedno sa ugljicima na pozicijama a i a' da formiraju prsten B;

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 , Q^7 i Q^8 su nezavisno odabrani od C, CH_2 , CH, N, NR^{10} , O i S, pod uvjetom da kada prstenovi A i B formiraju naftalen, x je cijeli broj od 1 do 3 ili y je cijeli broj od 2 do 3;

x je cijeli broj od 0 do 4;

y je cijeli broj od 0 do 3;

svako R^8 i R^9 je nezavisno odabrano od Cl, F, I, Br, SO_2CH_3 , SO_2NHOH , CF_3 , CH_3 , NO_2 , fenil, CN, OCH_3 , OCF_3 , *t*-butil, *O*-izopropil, 4-nitrofeniloksi, propan-2-tiil, propan-2-sulfinil, morfolino, *N*-metil-piperazino, dimetilamino, piperidino, cikloheksiloksi, ciklopentilsulfinil, fenilsulfinil, i fenilsulfinil; i

R^{10} je H, alkil, acil ili sulfonil.

16. Donor nitroksila prema patentnom zahtjevu 15 za primjenu u metodi kao što je definirano u patentnom zahtjevu 15, gdje je donor nitroksila:

