

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201330853**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **16.05.2013**

C07D 405/00 C07D 403/00
C07D 401/00 C07D 319/00
C07D 413/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
31.01.2018

(96) Evropska patentna prijava:
16.05.2013 EP 13723767.3

(30) Prednostna pravica:
18.05.2012 EP 12305553

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 2013/171318, 21.11.2013

(86) Mednarodna patentna prijava:
16.05.2013 WO PCT/EP2013/060172

(97) Objava evropskega patenta:
EP 2850070 B1, 23.08.2017

(72) Izumitelji: **NAZARE Marc, 65926 Frankfurt am Main, DE;**
KOZIAN Detlef, 65926 Frankfurt am Main, DE;
BOSSART Martin, 65926 Frankfurt am Main, DE;
CZECHTIZKY Werngard, 65926 Frankfurt am Main, DE;
EVERS Andreas, 65926 Frankfurt am Main, DE

(73) Imetnik: **SANOFI,**
54, rue La Boetie, 75008 Paris, FR

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **DERIVATI BENZO(1,3) DIOKSINA IN NJIHOVA UPORABA KOT ANTAGONISTI LPAR5**

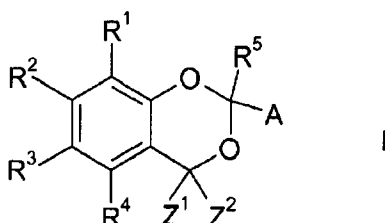
SANOFI
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

EP 2 850 070 B1
MIP – 9494 – SI

Derivati benzo[1,3] dioksina in njihova uporaba kot antagonisti LPAR5

Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo I,



kjer

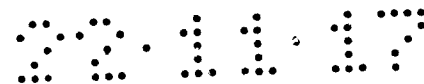
je A izbran iz skupine, ki vsebuje R^{11} -O-C(O)-, R^{12} -N(R^{13})-C(O)- in Het¹;

R^1 , R^2 , R^3 in R^4 so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik, halogen, (C₁-C₄)-alkil, Ar-(C₁-C₄)-alkil-, Ar, Het², (C₁-C₄)-alkil-C(O)-, Ar-C(O)-, ciano, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het³-C(O)-, hidroksi, (C₁-C₄)-alkil-O-, Ar-O-, Ar-(C₁-C₄)-alkil-O-, (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, R^{11} -N(R^{12})-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-alkil-NH-, di((C₁-C₄)-alkil)N-, Ar-NH- in Ar-N((C₁-C₄)-alkil)-, in, kjer lahko R^1 in R^2 ali R^2 in R^3 ali R^3 in R^4 , skupaj z atomi ogljika, ki jih nosijo, tvorijo karbociklični obroč, ki je izbran iz skupine, ki vsebuje benzen in 5-členski do 7-členski cikloalkan, kjer je benzenov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen, (C₁-C₄)-alkil, ciano, (C₁-C₄)-alkil-O- in (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n-, in je cikloalkanov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

R^5 je izbran iz skupine, ki vsebuje vodik in (C₁-C₄)-alkil;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} in R^{15} so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik in (C₁-C₄)-alkil;

ena izmed skupin Z^1 in Z^2 je (C₃-C₈)-cikloalkil in druga je izbrana iz skupine, ki vsebuje vodik, (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil in fenil, kjer so vse cikloalkilne



skupine medsebojno neodvisno, nesubstituirane ali substituirane z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor, (C₁-C₄)-alkil in (C₁-C₄)-alkil-O-, in je fenilna skupina nesubstituirana ali substituirana z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen, (C₁-C₄)-alkil, ciano, (C₁-C₄)-alkil-O- in (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n;

Ar je fenil ali aromatski, 5-členski ali 6-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje enega ali dva enaka ali različna obročna heteroatoma izbrana iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki so vsi nesubstituirani ali substituirani z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen, (C₁-C₄)-alkil, ciano, (C₁-C₄)-alkil-O- in (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n;

Het¹ delno nenasičen ali aromatski, 5-členski ali 6-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje od enega do štiri enake ali različne obročne heteroatome izbrane iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki je vezan preko obročnega atoma ogljika in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje (C₁-C₄)-alkil, hidroksi in okso;

Het² je nasičen, 4-členski do 7-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje enega ali dva enaka ali različna obročna heteroatoma izbrana iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki je vezan preko obročnega atoma ogljika ali obročnega atoma dušika in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

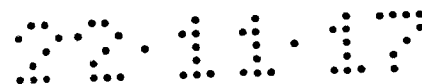
Het³ je nasičen 4-členski do 7-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje obročni atom dušika, preko katerega je vezana Het³ in nobenega ali en dodatni obročni heteroatom izbran iz skupine, ki vsebuje N, O in S in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

n je izbran izmed naslednjih števil 0, 1 in 2;

kjer so vse alkilne skupine nesubstituirane ali substituirane z enim ali več fluorovimi substituenti;

v katerikoli njeni stereoizomerni obliki ali mešanica stereoizomernih oblik v kateremkoli razmerju ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol;

pod pogojem, da spojina s formulo I ni 6-kloro-4-cikloheksil-4-fenil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina, metil ester 6-kloro-4-cikloheksil-4-fenil-



4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilne kisline ali 6-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina.

2. Spojina s formulo I po zahtevku 1, kjer

je A izbran iz skupine, ki vsebuje R^{11} -O-C(O)-, R^{12} -N(R^{13})-C(O)- in Het¹;

R^1 , R^2 , R^3 in R^4 so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik, halogen, (C₁-C₄)-alkil, Ar-(C₁-C₄)-alkil-, Ar, Het², (C₁-C₄)-alkil-C(O)-, Ar-C(O)-, R^{14} -N(R^{15})-C(O)-, Het³-C(O)-, (C₁-C₄)-alkil-O-, Ar-O-, Ar-(C₁-C₄)-alkil-O-, (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, R^{11} -N(R^{12})-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-alkil-NH- in di((C₁-C₄)-alkil)N-,

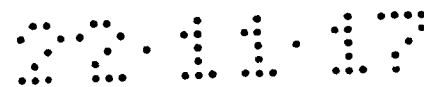
in, kjer lahko R^1 in R^2 ali R^2 in R^3 ali R^3 in R^4 , skupaj z atomi ogljika, ki jih nosijo, tvorijo karbociklični obroč, ki je izbran iz skupine, ki vsebuje benzen in 5-členski ali 6-členski cikloalkan, kjer je benzenov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen in (C₁-C₄)-alkil in je cikloalkanov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

R^5 je izbran iz skupine, ki vsebuje vodik in (C₁-C₄)-alkil;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} in R^{15} so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik in (C₁-C₄)-alkil;

ena izmed skupin Z^1 in Z^2 je (C₃-C₈)-cikloalkil in druga je izbrana iz skupine, ki vsebuje vodik, (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil in fenil, kjer so vse cikloalkilne skupine medsebojno neodvisno nesubstituirane ali substituirane z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor, (C₁-C₄)-alkil in (C₁-C₄)-alkil-O- in, kjer je fenilna skupina nesubstituirana ali substituirana z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen, (C₁-C₄)-alkil, ciano, (C₁-C₄)-alkil-O- in (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n-;

Ar je fenil ali aromatski, 5-členski ali 6-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje enega ali dva enaka ali različna obročna heteroatoma izbrana iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki so vsi nesubstituirani ali substituirani z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen, (C₁-C₄)-alkil, ciano, (C₁-C₄)-alkil-O- in (C₁-C₄)-alkil-S(O)_n-;



Het¹ delno nenasičen ali aromatski, 5-členski monociklični heterocikel, ki vsebuje od enega do štiri enake ali različne obročne heteroatome izbranimi iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki je vezan preko obročnega atoma ogljika in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje (C₁-C₄)-alkil, hidroksi in okso;

Het² je nasičen, 4-členski do 7-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje enega ali dva enaka ali različna obročna heteroatoma izbrana iz skupine, ki vsebuje N, O in S, ki je vezan preko obročnega atoma ogljika ali obročni dušikov atom in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

Het³ je nasičen 4-členski do 7-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje obročni dušikov atom preko katerega je vezana Het³ in nobenega ali en nadaljnji obročni heteroatom izbran iz skupine, ki vsebuje N, O in S in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

n je izbran izmed naslednjih števil 0, 1 in 2;

kjer so vse alkilne skupine nesubstituirane ali substituirane z enim ali več fluorovimi substituenti;

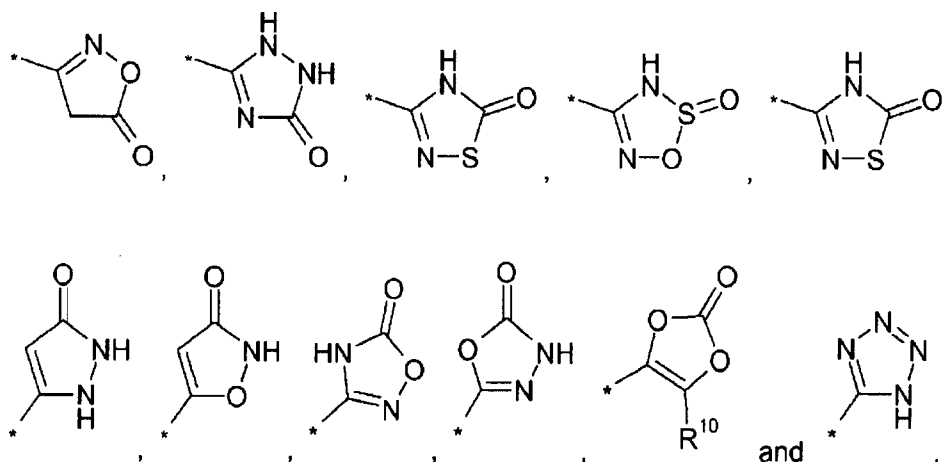
v katerikoli njeni stereoizomerni obliki ali mešanica stereoizomernih oblik v kateremkoli razmerju ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

3. Spojina s formulo I po enem ali več izmed zahtevkov 1 ali 2, kjer

je A je izbran izmed R¹¹-O-C(O)- ali Het¹;

R¹, R², R³ in R⁴ so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik, halogen, (C₁-C₄)-alkil, Ar-(C₁-C₄)-alkil-, Ar, Het², (C₁-C₄)-alkil-C(O)-, Ar-C(O)-, R¹⁴-N(R¹⁵)-C(O)-, Het³-C(O)-, (C₁-C₄)-alkil-O-, Ar-O-, Ar-(C₁-C₄)-alkil-O-, (R¹¹-N(R¹²)-S(O)₂-, Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-alkil-NH- in di((C₁-C₄)-alkil)N-, in, kjer lahko R¹ in R² ali R² in R³ ali R³ in R⁴, skupaj z atomi ogljika, ki jih nosijo, tvorijo karbociklični obroč, ki je izbran iz skupine, ki vsebuje benzen in 5-členski ali 6-členski cikloalkan, kjer je benzenov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen in (C₁-C₄)-alkil in je cikloalkanov obroč nesubstituiran ali substituiran z

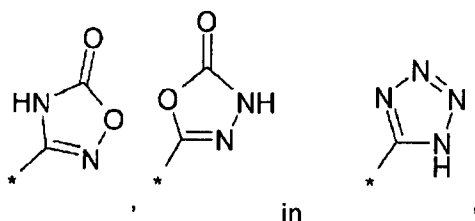
Het¹ je izbran iz skupine, ki vsebuje



Het² je nasičen, 5-členski ali 6-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje enega ali dva enaka ali različna obročna heteroatoma izbrana iz in ie, ki vsebuje N, O in S, ki je vezan preko obročnega atoma ogljika ali obročnega atoma dušika in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

Het³ je nasičen 5-členski ali 6-členski, monociklični heterocikel, ki vsebuje obročni atom dušika, preko katerega je vezana Het³ in nobenega ali en nadaljnji obročni heteroatom izbran iz skupine, ki vsebuje N, O in S in, ki je nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil; kjer so vse alkilne skupine nesubstituirane ali substituirane z enim ali več fluorovimi substituenti; v katerikoli njeni stereoizomerni obliki ali mešanica stereoizomernih oblik v kateremkoli razmerju ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

4. Spojina s formulo I po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 3, kjer je A izbran iz skupine, ki vsebuje R¹¹-O-C(O)-,

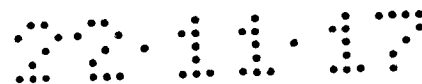


R¹, R², R³ in R⁴ so medsebojno neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje vodik, halogen, (C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₄)-perfluoroalkil, (C₁-C₄)-alkil-O-, (C₁-C₄)-perfluoroalkil-O-, fenil, pirolil, piridinil, piridinil-O-, pirolidinil-S(O)₂-, morfolinil, Ar-C(O)-, Ar-O-, di((C₁-C₄)-alkil)N-, Ar-(C₁-C₄)-alkil- in Ar-(C₁-C₄)-alkil-O-, in, kjer lahko skupini R¹ in R² ali R² in R³ ali R³ in R⁴, skupaj z atomi ogljika, ki jih nosijo, tvorijo benzenov obroč ali cikloheksanov obroč, kjer je benzenov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen in (C₁-C₄)-alkil in je cikloheksanov obroč nesubstituiran ali substituiran z enim ali več enakimi ali različnimi substituenti izbranimi iz skupine, ki vsebuje fluor in (C₁-C₄)-alkil;

R⁵ je vodik ali metil;

Z¹ in Z² sta enaka in sta (C₃-C₈)-cikloalkil ali je eden izmed ostankov Z¹ in Z² (C₃-C₈)-cikloalkil in je drugi vodik ali fenil;

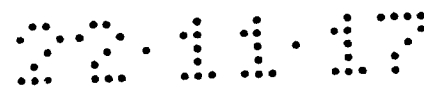
Ar je fenil, ki je is nesubstituiran ali substituiran z enim ali dva enakima ali različnima substituentoma izbranimi iz skupine, ki vsebuje halogen in (C₁-C₄)-alkil-O-;



v katerikoli njeni stereoizomerni obliki ali mešanica stereoizomernih oblik v kateremkoli razmerju ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

5. Spojina s formulo I po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 4, ki je izbrana iz skupine, ki vsebuje:

4,4-dicikloheksil-7-pirol-1-il-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-metoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-dimetilamino-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-5,7-dimetoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-5-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
7-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-tert-butil-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-jodo-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-trifluorometil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-2-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-trifluorometoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-7-fluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-8-fluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-5-fluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-(4-kloro-fenoksi)-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-piridin-4-il-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-(3-metoksi-fenoksi)-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-(3-kloro-fenoksi)-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-(4-kloro-benzoil)-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-(piridin-3-iloksi)-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,



4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-8-metoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-5-etoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
7-butoksi-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6,8-dikloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
1,1-dicikloheksil-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioksin-3-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-metoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-fenil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-metoksi-5-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
7-benziloksi-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-7-metoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-6-(pirolidin-1-sulfonil)-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-morfolin-4-il-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-4H-nafto[1,2-d][1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-8-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheksil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-5,7-difluoro-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
1,1-dicikloheksil-7,8,9,10-tetrahidro-1H-nafto[2,1-d][1,3]dioksin-3-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-8-trifluorometoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
8-tert-butil-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
10-benzil-4,4-dicikloheksil-4H-nafto[2,3-d][1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheksil-7-dietilamino-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-bromo-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-diciklopentil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4-cikloheptil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-bromo-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheptil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-diciklooctil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
6-kloro-4,4-dicikloheptil-7-metil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
4,4-dicikloheptil-6-trifluorometoksi-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,

6-bromo-4,4-dicikloheptil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilna kislina,
5-(6-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-il)-1 H-tetrazol,
3-(6-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-il)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-
on,
metil ester 6-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-karboksilne kisline,
in
5-(6-kloro-4,4-dicikloheksil-4H-benzo[1,3]dioksin-2-il)-3H-[1,3,4]oksadiazol-2-
on,
v katerikoli njeni stereoizomerni obliki ali mešanica stereoizomernih oblik v
kateremkoli razmerju ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

6. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5, za uporabo kot zdravilo.
7. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5, za uporabo v zdravljenju bolezni, ki se odziva na inhibicijo LPA receptorja LPAR5 ali na redukcijo ali inhibicijo agregacije platelet ali nastanku strdkov ali na redukcijo ali inhibicijo aktivacije mastocitov ali na redukcijo ali inhibicijo aktivacije mikroglialnih celic.
8. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5 za uporabo v zdravljenju tromboembolične bolezni, globoke venske tromboze, venske ali arterijske tromboembolije, tromboflebitisa, koronarne ali cerebralne arterijske tromboze, cerebralne embolije, ledvične embolije, pljučne embolije, diseminirane intravaskularne koagulacije, kardiovaskularnih motenj, prehodnih ishemičnih napadov, kapi, akutnega miokardnega infarkta, periferne vaskularne bolezni, preeklampsije/eklampsije, trombotične citopenične purpure, vnetne motnje, hiperalgezije, astme, multiple skleroze, vnetne bolečine, angiogeneze, alergijskega odziva ali restenoze.
9. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5 za uporabo v zdravljenju nenormalna tromboza, akutni

miokardni infarkt, trombembolije, akutnega zaprtja žil, povezanega s trombolitično terapijo ali s perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (PTCA), prehodnega ishemičnega napada, možganske kapi, prekinitvene klavdikacije, obvodne cepitve koronarnih ali perifernih arterij, koronarne venske angioplastika, vzdrževanje podaljšane prehodnosti žil pri bolnikih z dolgotrajno hemodializo, nastanek patoloških strdkov v žilah spodnjih okončin po operaciji trebuha, kolena ali kolka, tveganja pljučne trombembolije ali diseminirane sistemske intravaskularne koagulatopatije, ki se pojavlja v žilnih sistemih med septičnim šokom, virusnimi okužbami ali rakom.

10. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5 za uporabo v zdravljenju vnetne bolečine, astme, angiogeneze, demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema ali perifernega živčnega sistema, multiple skleroze, transverzalnega mielitisa, optičnega nevritisa, Devicove bolezni, sindroma Guillain-Barre ali kronične vnetne demielinizacijske polinevropatije.
11. Farmacevtski sestavek, ki vsebuje spojino s formulo I ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol po enem ali več izmed zahtevkov od 1 do 5 in farmacevtsko sprejemljiv nosilec.

Zastopnik:
DJUKIĆ DUŠAN
Mark-inventa

