



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191525 T1

HR P20191525 T1

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

(51) MKP:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.11.2019.

(21) Broj predmeta: P20191525T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.08.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014065114
Datum podnošenja međunarodne prijave: 12.11.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14802787.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 12.11.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015073476
Datum međunarodne objave: 21.05.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3068776 A1
Datum objave europske prijave patenta: 21.09.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3068776 B1
Datum objave europskog patenta: 29.05.2019.

(31) Broj prve prijave: 201361903572 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.11.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US

(72) Izumitelji:

Kwame W. Nti-Addae, 19 Kensington Way, Tewksbury, MA 01876, US
Michael Waldo, 4 Patricia Drive, Grafton, MA 01519, US
Simon Adam O'Neil, 77 Maple Street, Belmont, MA 02478, US
John Gregg Van Alsten, 3 Clearview Drive, Framingham, MA 01701, US
Dainius Macikenas, 7 Clinton Street, Cambridge, MA 02139, US
Praveen Mudunuri, 77 Forest Street, Arlington, MA 02474, US
Yi Shi, 80 Rathburn Road, Natick, MA 01760, US
Mark Willem Ledeboer, 36 Faulkner Hill Road, Acton, MA 01720, US
Valdas Jurkauskas, 226 Brattle Street, Cambridge, MA 02138, US
Ales Medek, 14 Lockland Road, Winchester, MA 01890, US
Steven Jones, 68 Summer Street, Hyde Park, MA 02136, US
Randal Byrn, 7 Pemberton Road, Wayland, MA 01778, US
Mohammed Asmal, 69 Fair Oaks Avenue, Newton, MA 02460, US
Sarah Marie Robertson, 55 Vernon Street 3, Somerville, MA 02145, US
Wanjung Tsai, 205 Summer Street, Apt. 3, Somerville, MA 02143, US
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

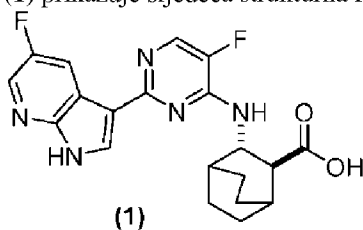
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **INHIBITORI REPLIKACIJE VIRUSA INFLUENCE**

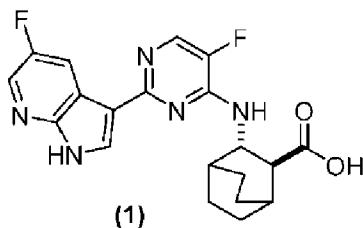
HR P20191525 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Polimorfni oblik Spoja (1), gdje Spoj (1) prikazuje sljedeća strukturna formula:



- te gdje je polimorfni oblik kristalna sol s HCl hemihidrata Spoja (1), gdje je navedeni polimorfni oblik dodatno **naznačen time** što ima jedan ili više maksimuma koji odgovaraju vrijednostima 2θ izmjerenim u stupnjevima od $10,5 \pm 0,2$, $5,2 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, te $18,9 \pm 0,2$ u uzorku difrakcije rendgenskih zraka na prahu.
2. Polimorfni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 1, gdje je polimorfni oblik dodatno **naznačen time** što ima jedan ili više maksimuma koji odgovaraju vrijednostima 2θ izmjerenim u stupnjevima od $25,2 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, te $23,0 \pm 0,2$ u uzorku difrakcije rendgenskih zraka na prahu.
3. Polimorfni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, gdje je polimorfni oblik dodatno **naznačen time** što ima jedan ili više maksimuma koji odgovaraju $29,2 \pm 0,3$ ppm, $107,0 \pm 0,3$ ppm, $114,0 \pm 0,3$ ppm, te $150,7 \pm 0,3$ ppm u C^{13} SSNMR spektru.
4. Polimorfni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 3, gdje je polimorfni oblik dodatno **naznačen time** što ima jedan ili više maksimuma koji odgovaraju $22,1 \pm 0,3$ ppm, $24,6 \pm 0,3$ ppm, $47,7 \pm 0,3$ ppm, te $54,8 \pm 0,3$ ppm u C^{13} SSNMR spektru.
5. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži polimorfni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 1 i najmanje jedan farmaceutski prihvatljivi nosač ili pomoćnu tvar.
6. Postupak smanjivanja količine ili inhibiranja replikacije virusa influence u biološkom uzorku *in vitro*, što uključuje primjenu na uzorku djelotvorne količine polimorfnog oblika Spoja (1) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-4.
7. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačen time** što dodatno uključuje suprimjenu jednog ili više dodatnih terapijskih sredstava.
8. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time** što dodatna terapijska sredstva uključuju protuvirusni lijek.
9. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time** što je protuvirusni lijek inhibitor neuraminidaze kojeg se bira između oseltamivira ili zanamivira.
10. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time** što je protuvirusni lijek inhibitor polimeraze kojeg se bira od flavipiravira.
11. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 6-10, **naznačen time** što su virusi influence virusi influence tip A.
12. Postupak pripreme kristalne soli s HCl hemihidrata Spoja (1), gdje je navedena sol dodatno **naznačena time** što ima jedan ili više maksimuma koji odgovaraju vrijednostima 2θ izmjerenim u stupnjevima od $10,5 \pm 0,2$, $5,2 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, te $18,9 \pm 0,2$ u uzorku difrakcije rendgenskih zraka na prahu, gdje Spoj (1) prikazuje sljedeća strukturna formula:



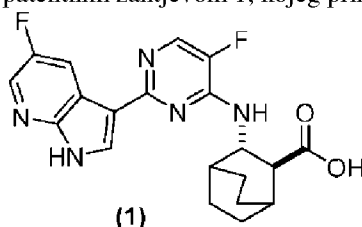
koji se sastoji u:

miješanju HCl sa Spojem (1) u sustavu otapala koji sadrži vodu i jedno ili više organskih otapala, gdje sustav otapala ima aktivitet vode od 0,05-0,85.

13. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što sustav otapala sadrži jedno ili više organskih otapala koja se bira između klorbenzena, cikloheksana, 1,2-dikloretena, diklormetana, 1,2-dimetoksietana, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioksana, 2-etoksietanola, formamida, heksana, 2-metoksietanola, metil-butil-ketona, metilcikloheksana, *N*-metilpirolidona, nitrometana, piridina, sulfolana, tetrahidrofurana (THF), tetralina, toluena, 1,1,2-trikloretena i ksilena, octene kiseline, acetona, anisola, 1-butanola, 2-butanola, butil-acetata, *tert*-butilmetil-etera, kumena, heptana, izobutil-acetata, izopropil-acetata, metil-acetata, 3-metil-1-butanola, metil-etil-ketona, metil-izobutil-ketona, 2-metil-1-propanola, etil-acetata, etil-etera, etil-formijata, pentana, 1-pentanola, 1-propanola, 2-propanola, propil-acetata, ili bilo koje njihove kombinacije; ili gdje sustav otapala sadrži jedno ili više organskih otapala koja se bira između 2-etoksietanola, etilen-glikola, metanola, 2-

metoksietanola, 1-butanola, 2-butanola, 3-metil-1-butanola, 2-metil-1-propanola, etanola, 1-pentanola, 1-propanola, 2-propanola, metil-butil-ketona, acetona, metil-etil-ketona, metil-izobutil-ketona, butil-acetata, izobutil-acetata, izopropil-acetata, metil-acetata, etil-acetata, propil-acetata, piridina, toluena, ksilena, ili bilo koje njihove kombinacije; ili gdje sustav otapala sadrži jedno ili više organskih otapala koja se bira između acetona, *n*-propanola, izopropanola, *iso*-butil-acetata, octene kiseline, ili bilo koje njihove kombinacije; ili gdje sustav otapala sadrži jedno ili više organskih otapala koja se bira između acetona ili izopropanola.

14. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time** što sustav otapala ima vrijednost aktiviteta vode od 0,4 do 0,6.
15. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time** što se HCl dodaje kao vodenu otopinu s 30%, težinski, do 40%, težinski, HCl prema težini vodene otopine.
16. Polimorfni oblik Spoja (1) u skladu s patentnim zahtjevom 1, kojeg prikazuje sljedeća strukturna formula



naznačen time što je namijenjen upotrebi u liječenju infekcije influencom, gdje se navedeni polimorfni oblik primjenjuje na subjektu u količini doze od 100 mg do 1600 mg, te gdje se količinu doze primjenjuje jednom, dva puta ili tri puta dnevno.

17. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time** što je količina doze 300 mg do 1600 mg.
18. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, **naznačen time** što je količina doze 600 mg do 1200 mg.
19. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time** što se dozu primjenjuje jednom dnevno.
20. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, **naznačen time** što je količina doze 300 mg do 900 mg.
21. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 20, **naznačen time** što se dozu primjenjuje dva puta dnevno.
22. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-21, **naznačen time** što je trajanje liječenja 3 dana do 14 dana.
23. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-22, **naznačen time** što se početnu količinu doze od 600 mg do 1600 mg primjenjuje na subjektu 1. dana, a količinu doze od 400 mg do 1200 mg se primjenjuje na subjektu tijekom ostatka trajanja liječenja.
24. Polimorfni oblik namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-23, **naznačen time** što je infekcija influencom infekcija influencom tip A.