



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20151141 T1

HR P20151141 T1

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

(51) MKP:

C07D 213/75 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.12.2015.

(21) Broj predmeta: P20151141T

(22) Datum podnošenja zahtjeva: 27.10.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12188920.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.03.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2615085 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.07.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2615085 B1
Datum objave europskog patenta: 26.08.2015.

(31) Broj prve prijave: 40776 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 31.03.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 09728176.0 25.3.2009

(73) Nositelj patenta:

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

(72) Izumitelji:

Sara Hadida-Ruah, 2356 Torrey Pine Road 16, La Jolla, 92037 CA, US
Mark Miller, 5075 La Jolla Blvd, 9, San Diego, 92109 CA, US
Jinglan Zhou, 4466 Shorepointe Way, San Diego, 92130 CA, US
Brian Bear, 5108 Spencer Ct., Oceanside, 92057 CA, US
Peter Grootenhuis, 4801 Riding Ridge Road, San Diego, 92130 CA, US

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

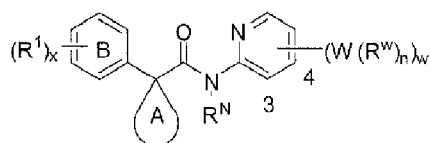
(54) Naziv izuma:

DERIVATI PIRIDILA KAO MODULATORI CFTR

HR P20151141 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Spoj s formulom I:



I

ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** da:

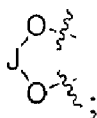
R^N je H, alkil, aril, heteroaril, aralkil, cikloalkil, ili heterocikloalkil;

A je 3 člani monociklički prsten;

10 B je proizvoljno kondenziran na 5-7 člani prsten odabran iz skupine koju čine cikloalifatski prstenovi, aril, heterociklički prstenovi, i heteroaril;

R^1 je halogen, alkil, OH, alkoksi, tioalkil, trifluorometoksi; ili

dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



15 pri čemu J je odabran iz skupine koju čine CH_2 , CF_2 , ili $C(CH_3)_2$;

W je neovisno veza ili (C1-C6) alkilidenski lanac pri čemu su do dvije jedinice metilena iz W neovisno zamijenjene s -O-, -S-, -SO₂-, ili -NR'-;

R' je neovisno H, alkil, aril, heteroaril, aralkil, cikloalkil, ili heterociklil;

20 R^w je neovisno H, CN, NO₂, N(R)₂, CF₃, OCF₃, OH, OR, CO₂R, C(O)N(R)₂, -O(C1-C6)alkiliden-OR, -O(C1-C6)alkiliden-N(R)₂, -O(C1-C6)alkiliden-heterociklil, ili alifatski, cikloalifatski, aril, ariloksi, heterociklički, ili heteroarilni ostatak, pri čemu, kada je supstituiran, R^w je supstituiran s do dva R^2 ;

R^2 je halogen, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR, OC(O)R, OC(O)N(R)₂, SR, S(O)R, SO₂R, SO₂N(R)₂, SO₃R, C(O)R, CO₂R, C(O)N(R)₂, N(R)₂, NRC(O)R, NRCO₂R, NRC(O)N(R)₂, NRSO₂R, B(OR)₂, ili NRSO₂N(R)₂;

R je neovisno H, alkil, cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;

25 n je 1 ili 2;

w je cijeli broj od 0 do uključujući 4; i

x je cijeli broj od 0 do uključujući 5;

uz uvjet da kada W je veza i R^w je cikloalifatski, heterocikloalifatski, aril, ili heteroarilni ostatak, -W- R^w je vezan na 3- ili 4- položaj u piridil prstenu.

30 2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da J je CH_2 .

3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da J je CF_2 .

4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R^N je H ili alkil.

5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da W je veza.

6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da W je (C1-C6) alkilidenski lanac.

35 7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da W je odabran iz skupine koju čine -CH₂-, -NH-, -O-, i -OCH₂-.

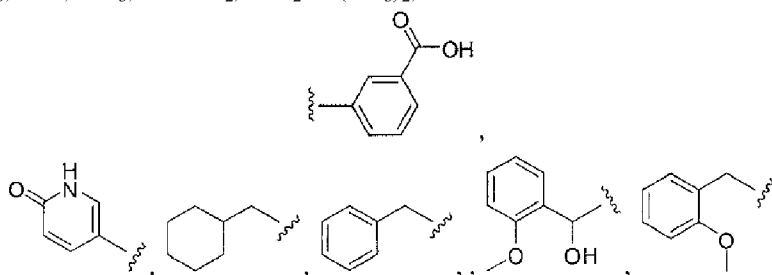
8. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R^w je odabran iz skupine koju čine H, OH, heterociklil, aril, fenil, heteroaril, piridil, alkoksi, cikloalkil, i cikloheksil.

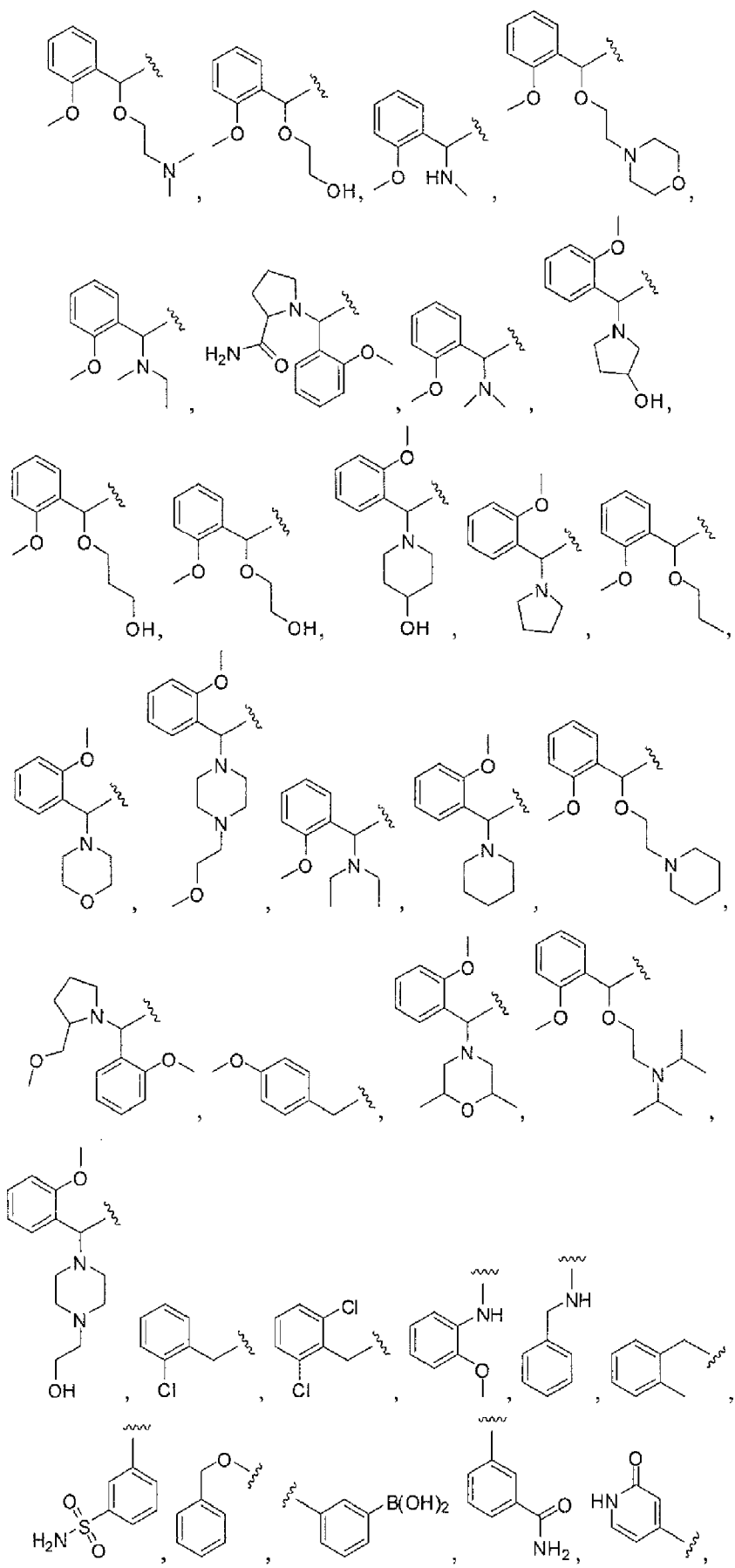
9. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da -W- R^w je aciklički.

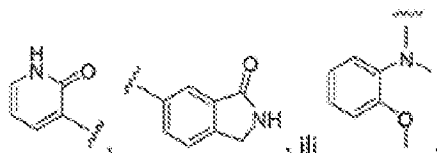
10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da -W- R^w je aril, heteroaril, cikloalifatski, ili heterocikloalifatski prsten.

40 11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da -W(R^w)_n je odabran od slijedećeg:

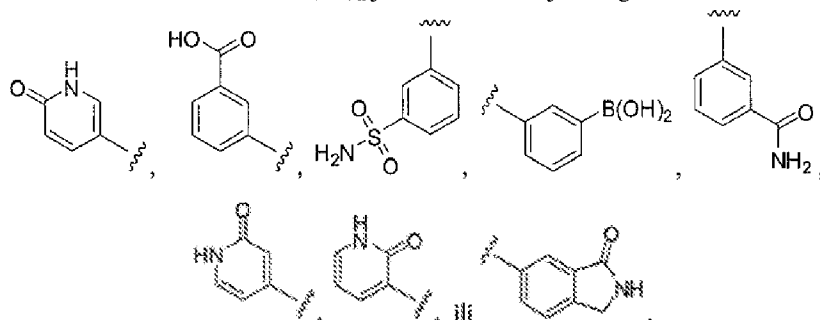
-F-, -CH₃-, -CH₂CH₃-, -CN-, -CF₃-, -CONH₂-, -CH₂CH(CH₃)₂-,



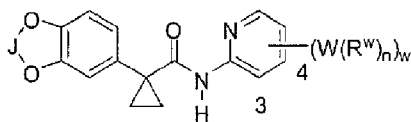




12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da $-W(R^w)_n$ je odabran od slijedećeg:



13. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima formulu **Ia**:



Ia

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** da:

J je CH_2 ili CF_2 ;

W je neovisno veza ili (C1-C6) alkilidenski lanac po izboru supstituiran s R^2 pri čemu su do dvije jedinice metilena iz W neovisno zamijenjene s -O-, ili -NR'-;

R^1 je neovisno H ili alkil;

R^w je neovisno H, CN, $N(R)_2$, CF_3 , OH, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, -O(C1-C6)alkiliden-OR, -O(C1-C6)alkiliden- $N(R)_2$, -O(C1-C6)alkiliden-heterociklil, ili alifatski, cikloalifatski, aril, ariloksi, heterociklički, ili heteroarilni ostatak, pri čemu, kada je supstituiran, R^w je supstituiran s do dva R^2 ;

R^2 je halogen, OR, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, $SO_2N(R)_2$, $B(OR)_2$, ili $N(R)_2$;

R je neovisno H, alkil, cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;

n je 1 ili 2; i

w je cijeli broj od 0 do uključujući 4;

uz uvjet da kada W je veza i R^w je cikloalifatski, heterocikloalifatski, aril, ili heteroarilni ostatak, -W- R^w je vezan na 3- ili 4- položaj u piridil prstenu.

14. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time** da J je CH_2 .

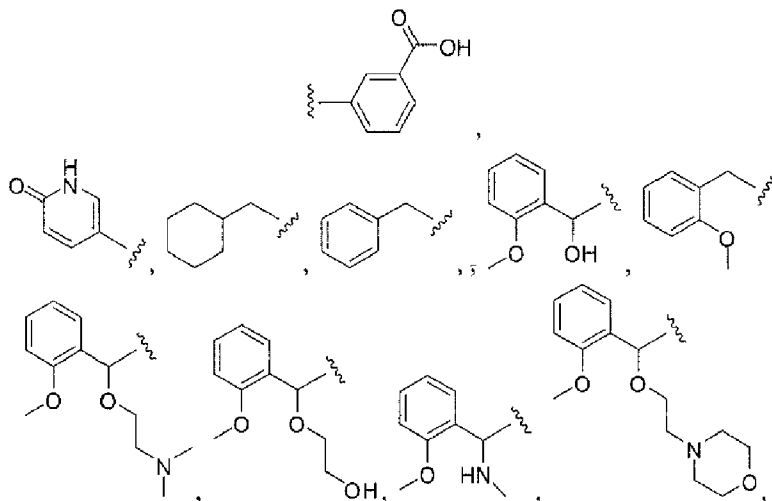
15. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time** da J je CF_2 .

16. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time** da -W- R^w je aciklički.

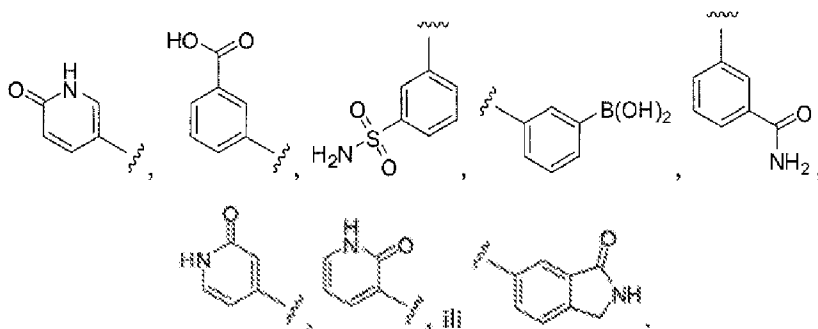
17. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time** da -W- R^w je aril, heteroaril, cikloalifatski, ili heterocikloalifatski prsten.

18. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time** da $-W(R^w)_n$ je odabran od slijedećeg:

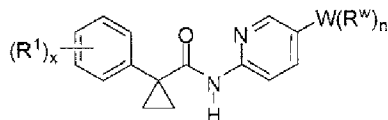
-F, - CH_3 , - CH_2CH_3 , -CN, - CF_3 , - $CONH_2$, - $CH_2CH(CH_3)_2$,







20. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima formulu **Ib**:



Ib

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** da:

R^1 je halogen, alkil, OH, alkoksi, tioalkil, trifluorometoksi; ili
dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



pri čemu J je odabran iz skupine koju čine CH_2 , CF_2 , ili $C(CH_3)_2$;

W je $-NR'$ ili $-CH_2-$;

R' je neovisno H ili alkil;

R^w je neovisno H, CN, $N(R)_2$, CF_3 , OH, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, $-O(C1-C6)$ alkiliden-OR, $-O(C1-C6)$ alkiliden- $N(R)_2$, $-O(C1-C6)$ alkiliden-heterociklil, ili alifatski, cikloalifatski, aril, ariloksi, heterociklički, ili heteroarilni ostatak, pri čemu, kada je supstituiran, R^w je supstituiran s do dva R^2 ;

R^2 je halogen, OR, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, $SO_2N(R)_2$, $B(OR)_2$, ili $N(R)_2$;

R je neovisno H, alkil, cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;

n je 1 ili 2;

w je cijeli broj od 0 do uključujući 4; i

x je cijeli broj od 0 do uključujući 5.

21. Spoj prema zahtjevu 20, **naznačen time** da dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



i J je CH_2 .

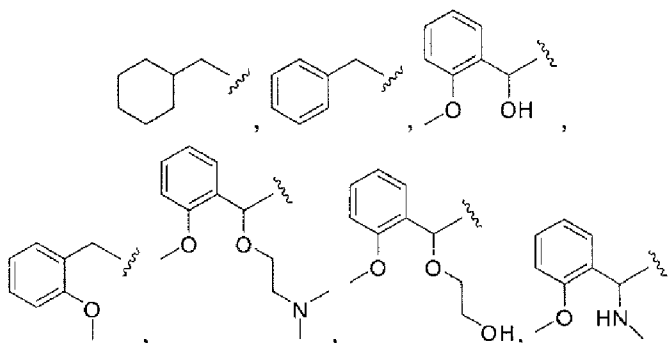
22. Spoj prema zahtjevu 20, **naznačen time** da dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore

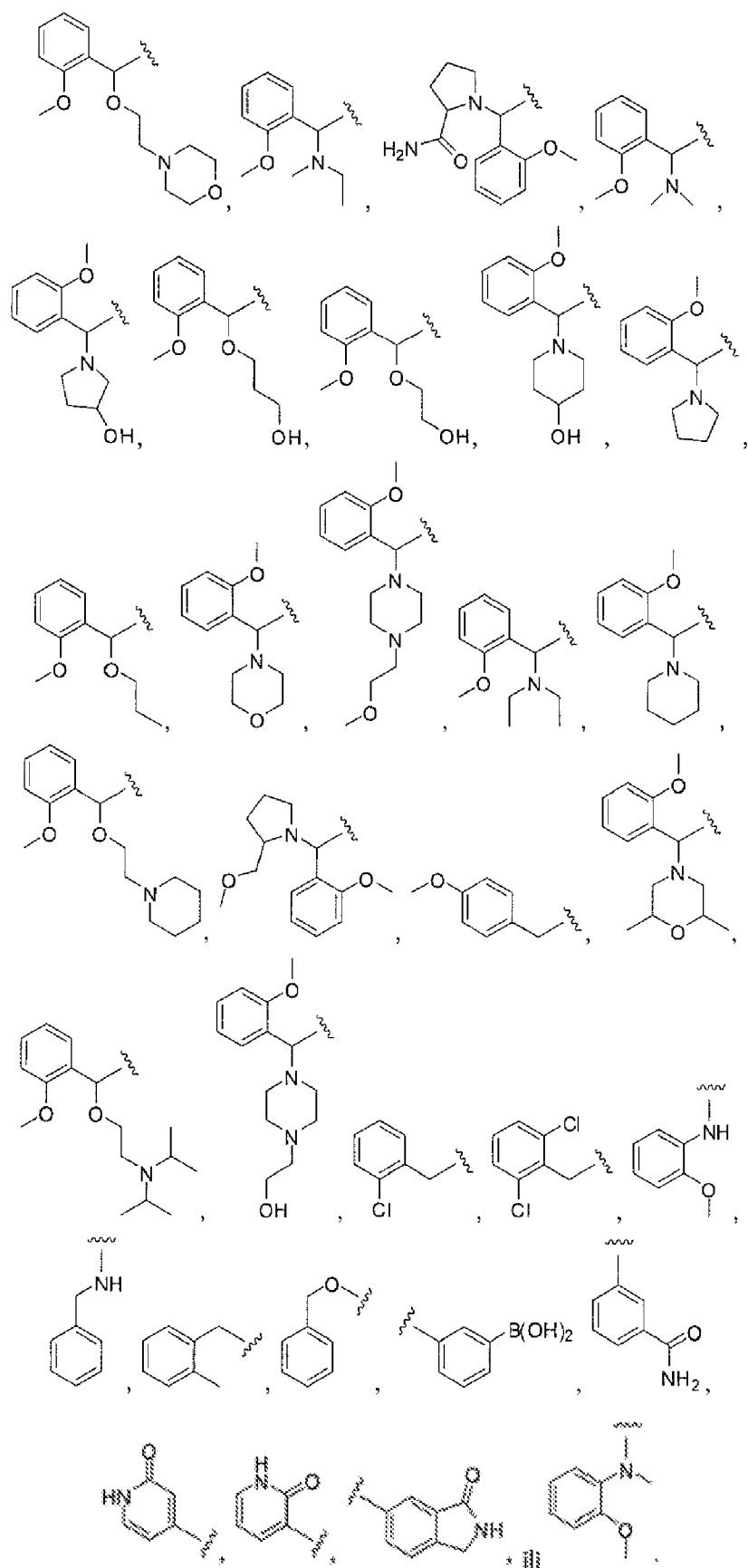


i J je CF_2 .

23. Spoj prema zahtjevu 20, **naznačen time** da $-W(R^w)_n$ je odabran od slijedećeg:

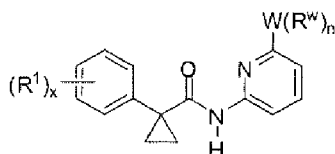
$-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,





5

24. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima formulu **Ic**:

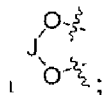


Ic

ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time da:**

R¹ je halogen, alkil, OH, alkoksi, tioalkil, trifluorometoksi; ili

dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



pri čemu J je odabran iz skupine koju čine CH_2 , CF_2 , ili $\text{C}(\text{CH}_3)_2$;

W je -NR' ili -CH₂-;

R' je neovisno H ili alkil;

R^w je neovisno H, CN, N(R)₂, CF₃, OH, CO₂R, C(O)N(R)₂, -O(C1-C6)alkiliden-OR, -O(C1-C6)alkiliden-N(R)₂, -O(C1-C6)alkiliden-heterociklil, ili alifatski, cikloalifatski, aril, ariloksi, heterociklički, ili heteroarilni ostatak, pri čemu, kada je supstituiran, R^w je supstituiran s do dva R^2 :

R^2 je halogen, OR, CO_2R , $C(O)N(R)_2$, $SO_2N(R)_2$, $B(OR)_2$, ili $N(R)_2$;

R je neovisno H, alkil, cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;

n je 1 ili 2;

w je cijeli broj od 0 do uključujući 4; i

x je cijeli broj od 0 do uključujući 5.

25. Spoj prema zahtjevu 24, **naznačen time** da dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



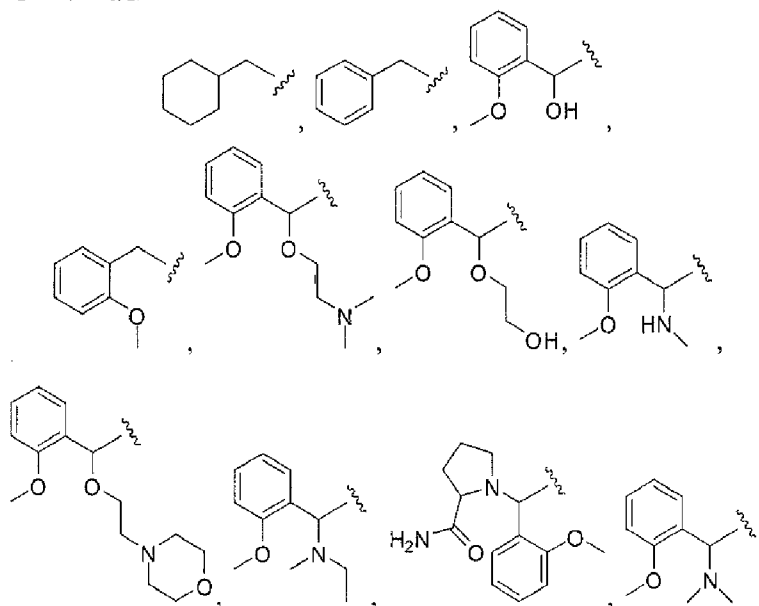
i J je CH₂.

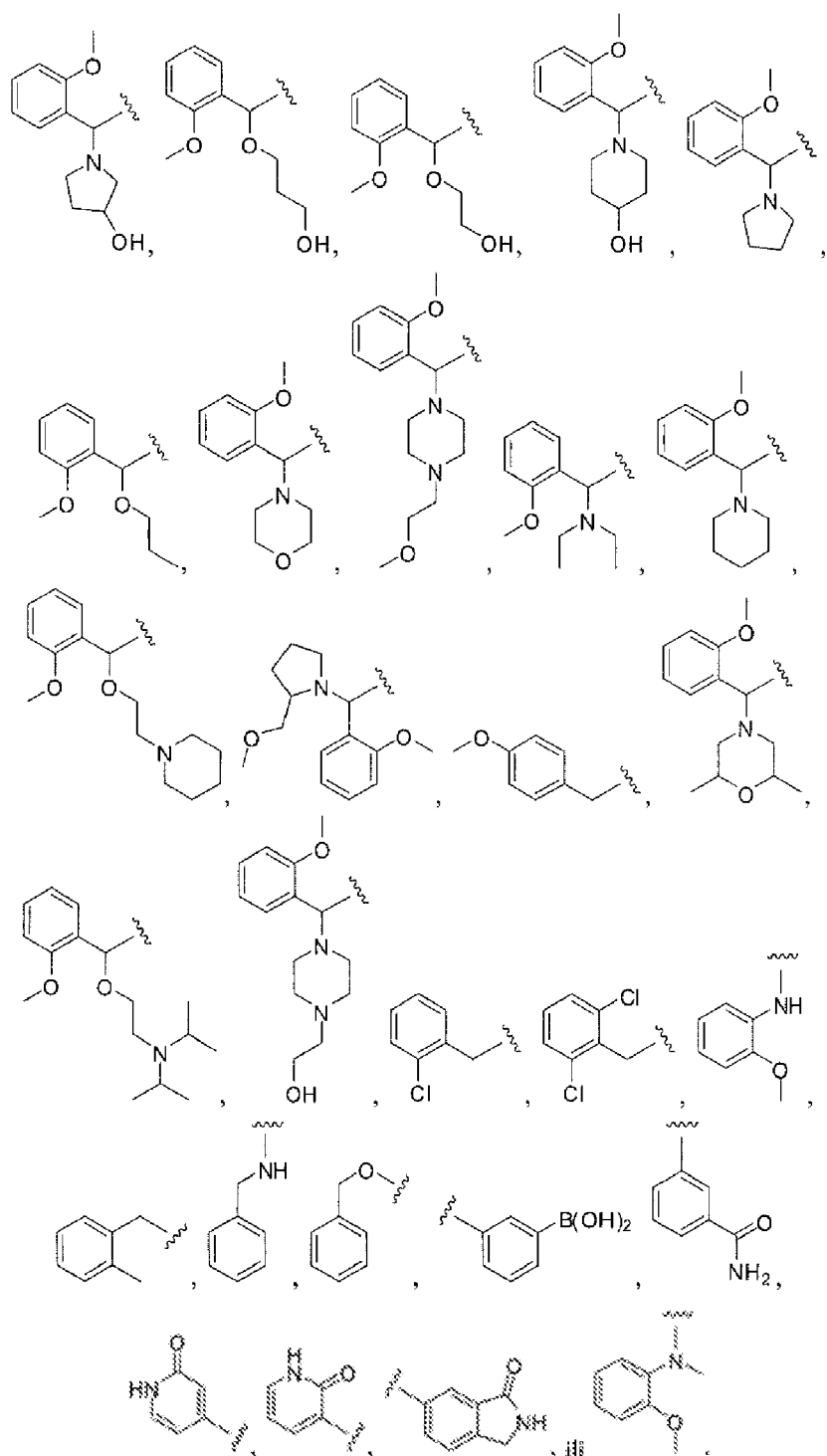
26. Spoj prema zahtjevu 24, **naznačen time** da dva R^1 na susjednim atomima, zajedno, tvore



i J je CF₂.

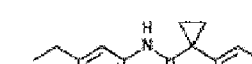
27. Spoj prema zahtjevu 24, **naznačen time** da $-W(R^w)_n$ je odabran od slijedećeg:

 $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2,$ 



5

28. Spoj **naznačen time** da je odabran od sljedećih spojeva

1. Spoj naznačen crtom da je odabran za slijedeći spejerski		
1	2	3
		

4	b	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15
16	17	18
19	20	21

22	23	24
25	26	
28	29	30
31	32	33
34	35	36
37	38	39

40	41	42
43	44	45
46	47	48
49	50	51
52	53	54
55	56	57
58	59	60

61	62	63
64	65	66
67	68	69
70	71	72
73	74	75
76	77	78

29. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži

- (i) spoj prema zahtjevu 1; i
- (ii) farmaceutski prihvatljiv nosač.

30. Pripravak prema zahtjevu 29, **naznačen time** da dodatno sadrži dodatno sredstvo koje je odabrano od mukolitičkog sredstva, bronhodilatatora, antibiotika, antiinfektivnog sredstva, protuupalnog sredstva, modulatora CFTR koji nije spoj prema zahtjevu 1, te nutritivnog sredstva.

31. Pripravak prema zahtjevu 30, **naznačen time** da dodatno sredstvo je N-(5-hidroksi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-okso-1H-kinolin-3-karboksamid.

32. In vitro postupak za modulaciju ABC transportera u staničnoj membrani **naznačen time** da sadrži korak dovođenje u kontakt navedene stanice sa spojem prema zahtjevu 1.
33. In vitro postupak prema zahtjevu 31, **naznačen time** da ABC transporter je CFTR.
34. Pripravak prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 28 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevima 29 do 31 **naznačen time** da je za upotrebu za liječenje stanja, bolesti, ili poremećaja odabranih od cistične fibroze, nasljednog emfizema, nasljedne hemokromatoze, nedostataka koagulacije-fibrinolize, kao što je nedostatak proteina C, nasljedni angioedem tipa 1, nedostataka obrade lipida, kao što je obiteljska hiperkolesterolemija, kilomikronemija tip 1, abetalipoproteinemija, bolesti lizosomskog nakupljanja, kao što je bolest I-stanica/pseudo-Hurler, mukopolisaharidoze, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tip II, poliendokrinopatija/ hiperinzulinemija, dijabetes melitus, Laronov sindrom patuljastog rasta, nedostatak mijeloperoksidaze, primarni hiperparatiroidizam, melanom, CDG glikogenoza tip I, nasljedni emfizem, kongenitalna hipertireoza, osteogenesis imperfecta, nasljedna hipofibrinogenemija, nedostatak ACT, dijabetes insipidus (DI), neurohipofizni DI, nefrogeni DI, Charcot-Marie Tooth sindrom, Pelizaeus-Merzbacherova bolest, neurodegenerativne bolesti kao što su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, amiotrofna lateralna skleroza, progresivna supranuklearna paraliza, Pickova bolest, nekoliko poliglutaminskih neuroloških poremećaja kao što su Huntingtonov poremećaj, spinocerebelarna ataksija tip I, spinalna i bulbarna mišićna atrofija, dentatorubralna palidolujzianska atrofija, te miotonična distrofija, kao i spongiformne encefalopatije, kao što je nasljedna Creutzfeldt-Jakobova bolest, Fabrijeva bolest, Gerstmann-Straussler-Scheinkerov sindrom, KOPB, bolest suhog oka, te Sjogrenova bolest.
35. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28 ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 29 do 31 **naznačen time** da je za upotrebu u liječenju cistične fibroze.
36. Komplet za uporabu za mjerenje aktivnosti ABC transportera ili njegovog fragmenta u biološkom uzorku *in vitro* ili *in vivo*, **naznačen time** da sadrži:
 - (i) prvi pripravak koji sadrži spoj u skladu sa zahtjevom 1; te
 - (ii) instrukcije za:
 - a) dovođenje u kontakt pripravka s biološkim uzorkom;
 - b) mjerenje aktivnosti navedenog ABC transportera ili njegovog fragmenta.