



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20160183 T1

HR P20160183 T1

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

(51) MKP:

C07C 311/21 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 311/44 (2006.01)
C07C 311/46 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.03.2016.

(21) Broj predmeta: P20160183T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 22.02.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2008000989
Datum podnošenja međunarodne prijave: 20.03.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08718826.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 20.03.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008114022
Datum međunarodne objave: 25.09.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2137141 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.12.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2137141 B1
Datum objave europskog patenta: 02.12.2015.

(31) Broj prve prijave: 0705400

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.03.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

**The University Court of the University of Aberdeen, Regent Walk,
Aberdeen, AB24 3FX Aberdeenshire, GB**
**Iain Robert Greig, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen,
Medical School, Foresterhill, AB25 2ZD Aberdeen, GB**
**Robert Jurgen Van 'T Hof, Molecular Medicine Centre, Western General
Hospital, Edinburgh, EH4 2XU Lothian, GB**
**Stuart Hamilton Ralston, Molecular Medical Science, Western General
Hospital, Edinburgh, EH4 2XU Lothian, GB**

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

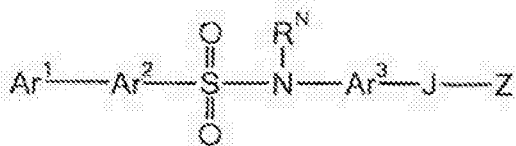
(54) Naziv izuma:

**ARILAMIDI BIFENIL-4-IL-SULFONSKE KISELINE I NJHOVA UPORABA KAO TERAPEUTSKIH
SREDSTAVA**

HR P20160183 T1

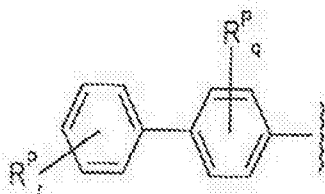
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, da je odabran od spojeva sljedeće formule, i njegove farmaceutski prihvatljive soli, njegovi hidrati i solvati:



gdje:

Ar^1 - Ar^2 -je neovisno skupina sljedeće formule:



q je neovisno 0, 1, 2, 3 ili 4;

r je neovisno 0, 1, 2, 3, 4 ili 5;

Svaki R^p je neovisno supstituent u prstenu;

$-\text{R}^N$ je neovisno $-\text{H}$ ili $-\text{C}_{1-6}$ -alkil;

$-\text{Ar}^3$ - je neovisno 1,3-fenilen ili 1,4-fenilen, i neovisno je nesupstituiran ili je supstituiran s jednim ili više supstituenata, $-\text{R}^{\text{AR}3}$, gdje svaki $-\text{R}^{\text{AR}3}$ je neovisno supstituent u prstenu;

$-\text{Z}$ je neovisno $-\text{OH}$ ili $-\text{O}-\text{W}$;

$-\text{J}$ - je neovisno $-\text{R}^{\text{alk}}$;

$-\text{R}^{\text{alk}}$ -je neovisno zasićeni alifatski C_{1-5} -alkilen, i neovisno je nesupstituiran ili je supstituiran s jednim ili više upstituenata, $-\text{R}^{\text{AA}}$, gdje svaki $-\text{R}^{\text{AA}}$ je neovisno:

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$ ili OMe ;

$-\text{W}$ je neovisno sljedeće:

$-\text{R}^{\text{E}1}$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{E}2}$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{\text{E}3}$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{E}4}$,

$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{E}5}$,

$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{NE}1}\text{R}^{\text{NE}2}$,

$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{\text{NE}3}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{E}6}$,

$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{NE}4}\text{R}^{\text{NE}5}$, ili

$-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{E}7})(\text{OR}^{\text{E}8})$;

pri čemu:

svaki n je neovisno 1, 2, 3 ili 4; i

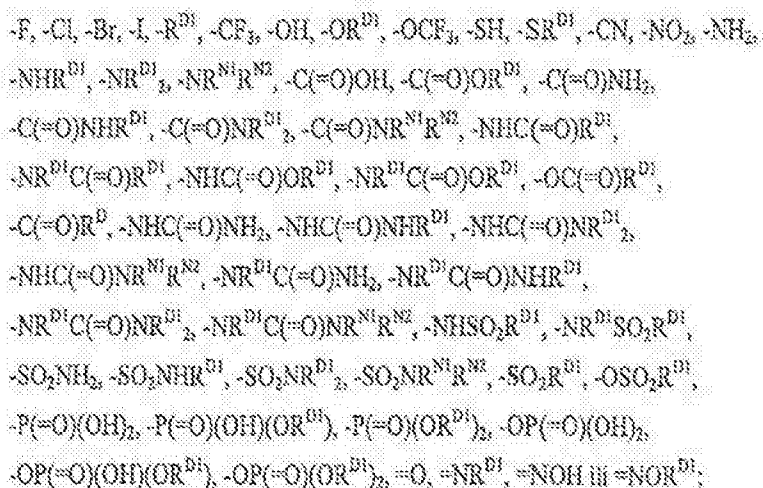
svaki od $\text{R}^{\text{E}1}$, $\text{R}^{\text{E}2}$, $\text{R}^{\text{E}3}$, $\text{R}^{\text{E}4}$, $\text{R}^{\text{E}5}$, $\text{R}^{\text{E}6}$, $\text{R}^{\text{E}7}$, $\text{R}^{\text{E}8}$, $\text{R}^{\text{NE}1}$, $\text{R}^{\text{NE}2}$, $\text{R}^{\text{NE}3}$, $\text{R}^{\text{NE}4}$ i $\text{R}^{\text{NE}5}$ je neovisno $-\text{H}$, C_{1-3} -alkil, fenil, ili CH_2 -fenil;

gdje je svaki fenil opcijski supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od sljedećih:

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{R}^{\text{A}3}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{A}3}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{A}3}$, $-\text{NR}^{\text{A}3}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{A}3}$ i

$C(=O)NR^{A32}$, dok je svaki R^{A3} neovisno C_{1-4} -alkil;

Pri čemu je supstituent u prstenu neovisno sljedeći:



i pritom dodatno, dva susjedna supstituenta u prstenu, mogu zajedno tvoriti skupinu $-O-L^1-O-$, gdje L^1 je neovisno zasićeni alifatski C_{1-3} -alkilen; i pri čemu:

u svakoj skupini $-NR^{N1}R^{N2}$, R^{N1} i R^{N2} kada se uzmu zajedno s dušikovim atomom na kojega su priključeni, tvore 5-člani, 6-člani ili 7-člani nearomatski prsten koji ima točno jedan heteroatom u prstenu ili točno dva heteroatoma u prstenu, gdje jedan od navedena točno dva heteroatoma u prstenu je N, a preostali od navedena točno dva heteroatoma u prstenu, neovisno je N ili O;

svaki od $-R^{D1}$ je neovisno $-R^{D2}$, $-R^{D3}$, $-R^{D4}$, $-R^{D5}$, $-R^{D6}$, $-L^2-R^{D3}$, $-L^2-R^{D4}$, $-L^2-R^{D5}$ ili $-L^2-R^{D6}$, dok:

svaki od $-R^{D2}$ je neovisno zasićeni alifatski C_{1-6} -alkil;

svaki od $-R^{D3}$ je neovisno fenil;

svaki od $-R^{D4}$ je neovisno C_{5-6} -heteroaril;

svaki od $-R^{D5}$ je neovisno C_{3-6} -cikloalkil ili C_{3-6} -cikloalkenil;

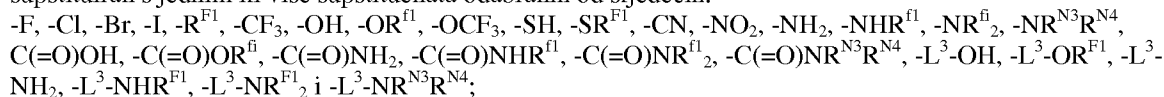
svaki od $-R^{D6}$ je neovisno nearomatski C_{3-6} -heterociklil; i

svaki od $-L^2$ je neovisno zasićeni alifatski C_{1-3} -alkilen;

i pri čemu:

svaki C_{1-6} -alkil, fenil, C_{5-6} -heteroaril, C_{3-6} -cikloalkil, C_{3-6} -cikloalkenil, C_{3-6} -heterociklil i C_{1-3} -alkilen je opcijski

supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od sljedećih:



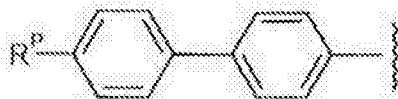
gdje:

svaki $-R^{F1}$ je neovisno zasićeni alifatski C_{1-4} -alkil; svaki $-L^3$ je neovisno zasićeni alifatski C_{2-5} -alkilen; i

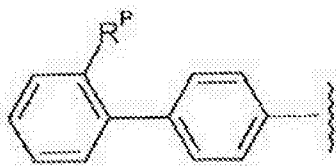
u svakoj skupini $-NR^{N3}R^{N4}$, R^{N3} i R^{N4} kada se uzmu zajedno s dušikovim atomom na kojega su priključeni, tvore 5-člani, 6-člani ili 7-člani nearomatski prsten koji ima točno jedan heteroatom u prstenu ili točno dva heteroatoma u prstenu, gdje jedan od navedena točno dva heteroatoma u prstenu je N, a preostali od navedena točno dva heteroatoma u prstenu, neovisno je N ili O.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da $-Z$ je neovisno $-OH$.

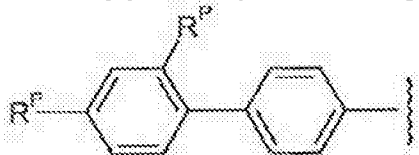
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da Ar^1-Ar^2 -je neovisno skupina sljedeće formule:



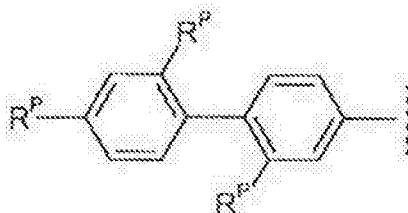
gdje R^P je neovisno supstituent u prstenu; ili gdje Ar^1-Ar^2 -je neovisno skupina sljedeće formule:



gdje R^P je neovisno supstituent u prstenu; ili gdje A^{r1} - A^{r2} -je neovisno skupina sljedeće formule:



gdje R^P je neovisno supstituent u prstenu; ili gdje A^{r1} - A^{r2} -je neovisno skupina sljedeće formule:



gdje R^P je neovisno supstituent u prstenu; ili gdje A^{r1} - A^{r2} -je neovisno skupina sljedeće formule:



5

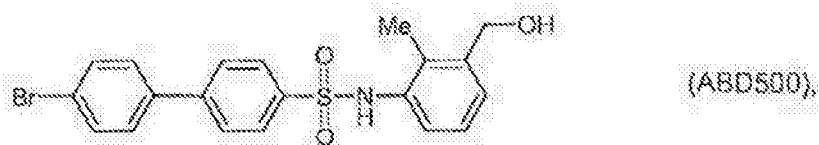
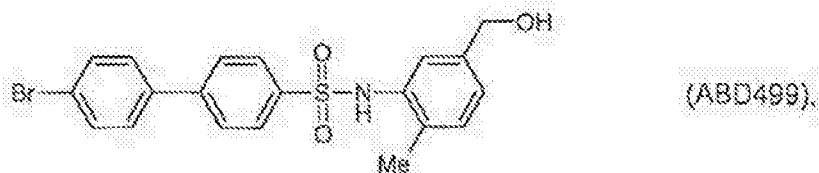
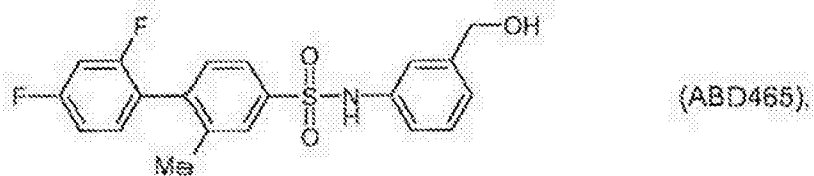
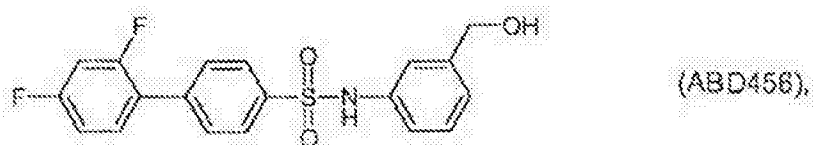
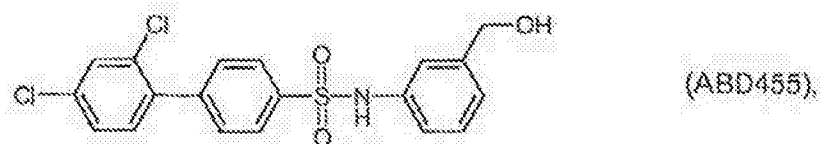
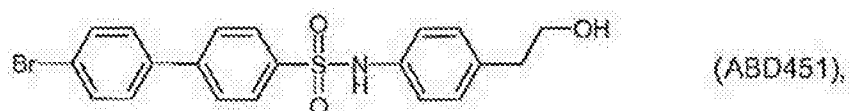
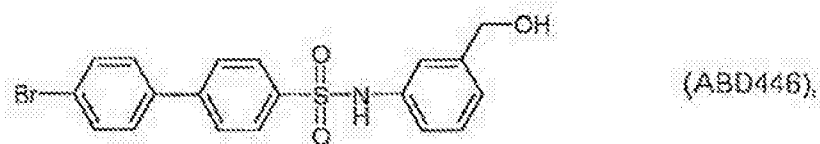
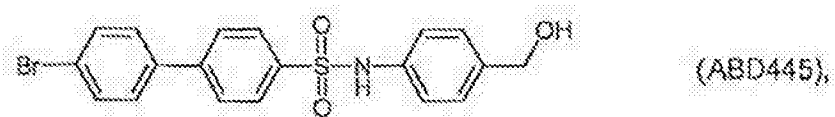
10

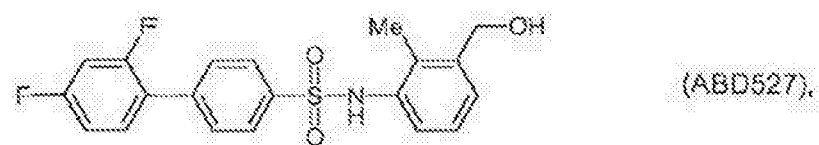
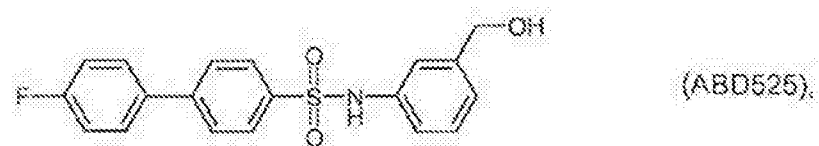
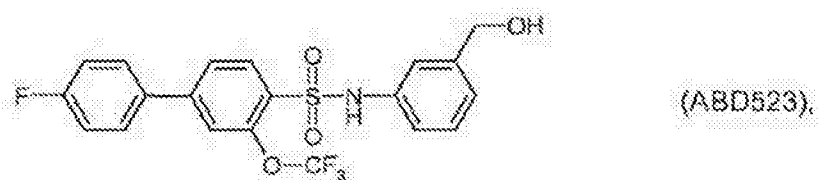
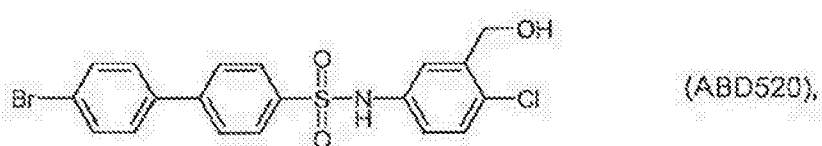
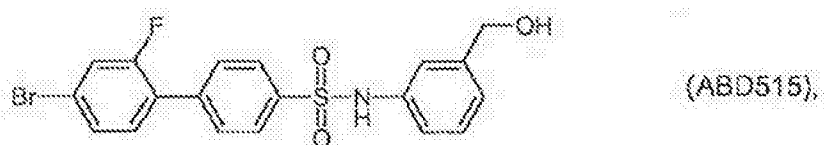
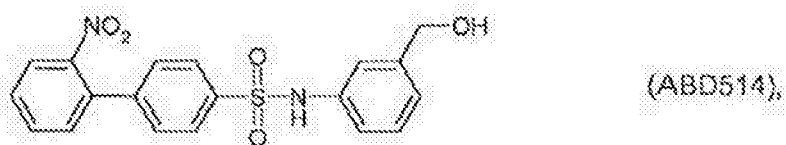
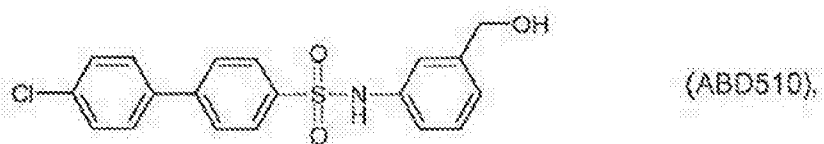
15

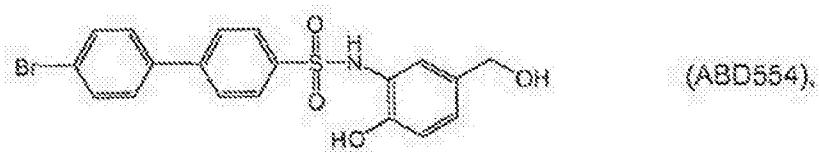
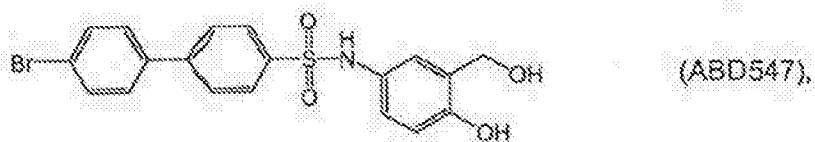
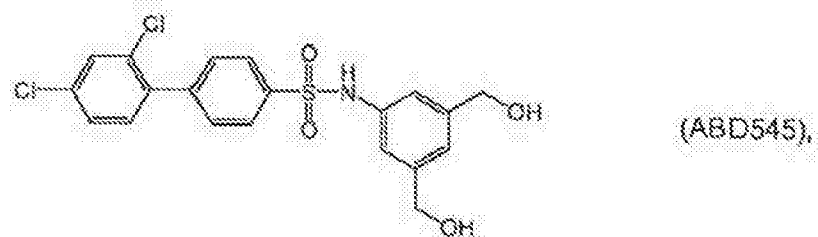
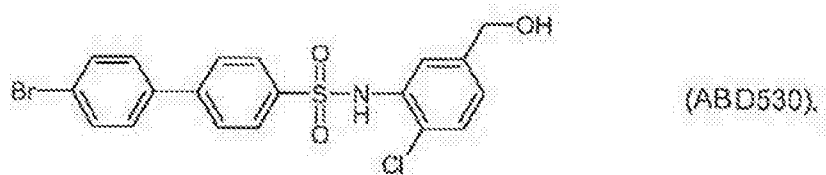
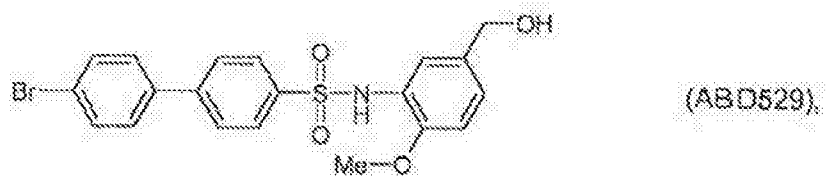
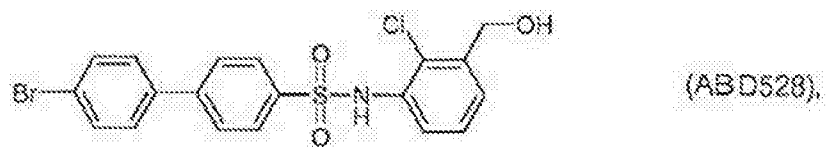
20

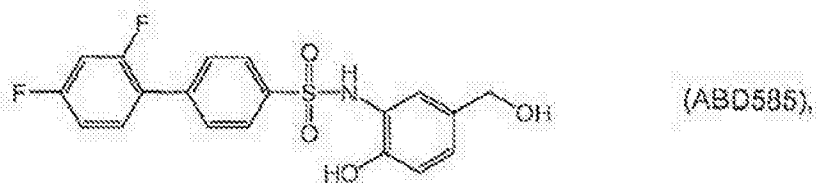
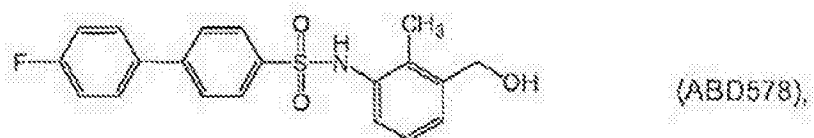
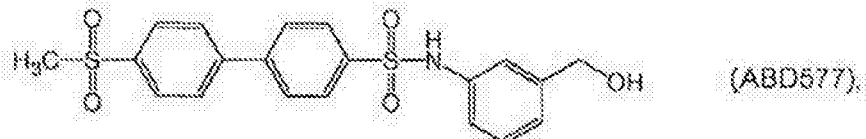
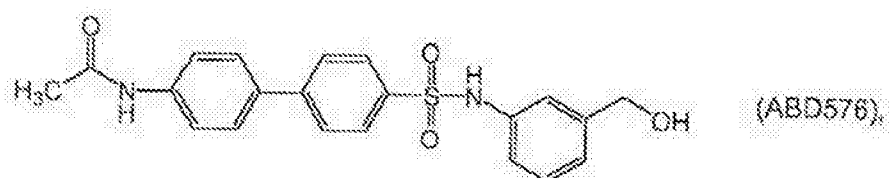
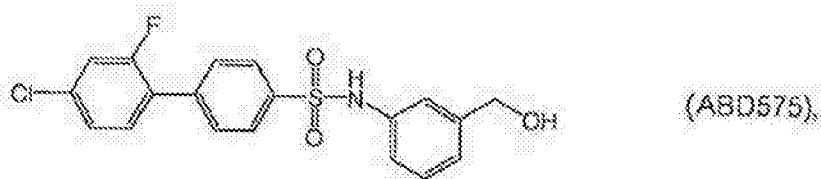
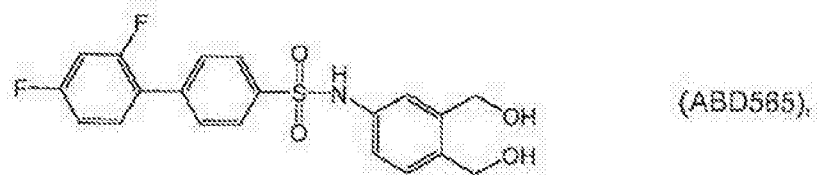
25

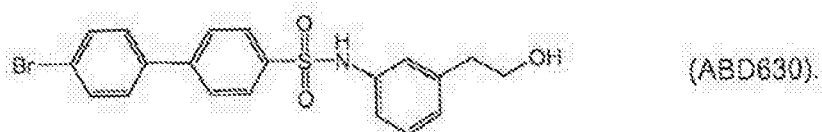
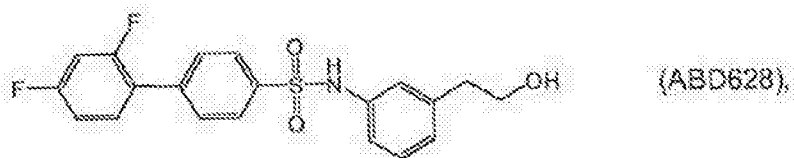
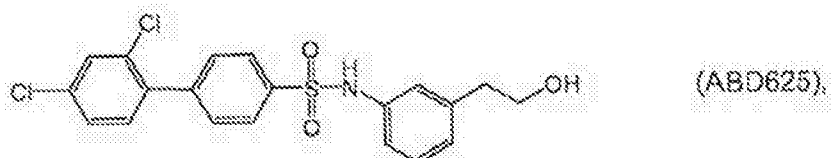
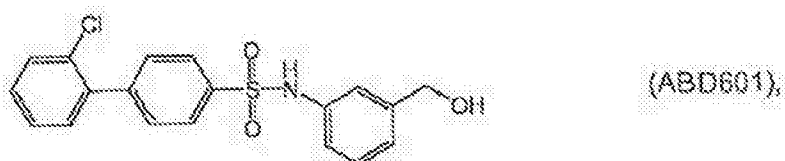
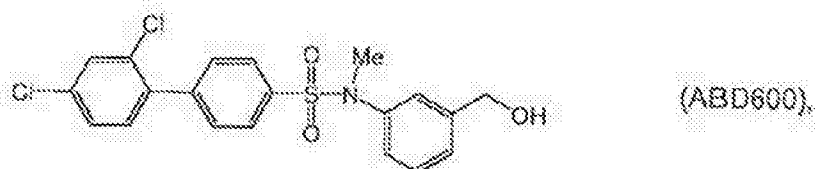
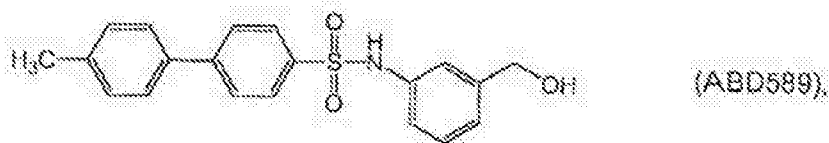
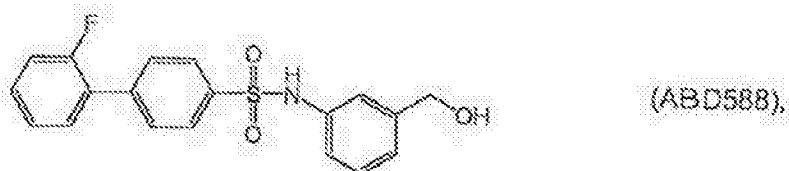
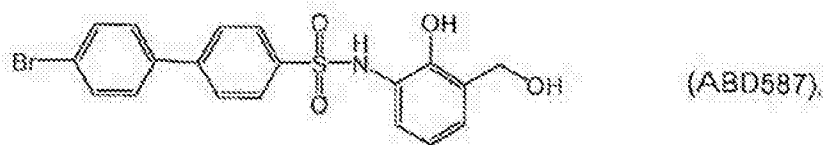
4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da $-R^N$ je neovisno -H.
5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da $-R^{alk}$ je neovisno $-CH_2$ ili $-(CH_2)_2$.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da $-R^{alk}$ je neovisno $-CH_2-$.
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da svaki $-R^{D1}$, ako je prisutan, neovisno je $-R^{D8}$, dok svaki $-R^{D8}$ je neovisno $-R^{D2}$, $-R^{D3}$ ili $-CH_2-R^{D3}$.
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da svaki $-R^{D1}$, ako je prisutan, neovisno je $-R^{D9}$, dok svaki $-R^{D9}$ je neovisno zasićeni alifatski C_{1-3} -alkil.
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da svaki supstituent u prstenu, ako je prisutan, neovisno je sljedeći: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{D8}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8}_2$, $-C(=O)OH$ ili $-C(=O)OR^{D8}$, dok svaki $-R^{D8}$ je neovisno $-R^{D2}$, $-R^{D3}$ ili $-CH_2-R^{D3}$.
10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da svaki supstituent u prstenu, ako je prisutan, neovisno je sljedeći: -F, -Cl, -Br, -I, -Me, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, -NHMe ili -NMe₂.
11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da svaki supstituent u prstenu, ako je prisutan, neovisno je sljedeći: -F, -Cl ili -Br.
12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, **naznačen time**, da $-Ar^3$ je neovisno nesupstituiran.
13. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, daje odabran od spojeva sljedećih formula i njegove farmaceutski prikladne soli, njegovi hidrati i solvati:











14. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da obuhvaća spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13 i farmaceutski prikladan nosač ili razrjeđivač.

15. Farmaceutski sastav za oralnu primjenu, **naznačen time**, da obuhvaća spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13 i farmaceutski prikladan nosač ili razrjeđivač.
16. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13, **naznačen time**, da se upotrebljava u postupku obrade ljudskog ili životinjskog tijela pomoću liječenja.
- 5 17. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13, **naznačen time**, da se upotrebljava u postupku liječenja i/ili prevencije sljedećih stanja:
 upalni poremećaj ili autoimuni poremećaj;
 poremećaj povezan s upalom i/ili s aktiviranjem imunološkog sustava;
 poremećaj posredovan prekomjernim i/ili neprikladnim i/ili produljenim aktiviranjem
 10 imunološkog sustava;
 upala;
 poremećaj povezan s upalom ili s aktiviranjem imunološkog sustava;
 reumatoidni artritis;
 psorijaza;
 15 psorijatički artritis;
 ankilozni spondilitis;
 upalna bolest crijeva;
 imunološka reakcija koja vodi do odbacivanja organa ili presađaka nakon transplantacije; tumor koji prekomjerno izražava TNF α , IL-1 ili RANKL, ili kod kojega inhibicija za TNF α , IL-1 ili za RANKL, olakšava ili poboljšava
 20 djelovanje citotoksičnih tumoricidnih sredstava;
 poremećaj posredovan putem osteoklasta;
 poremećaj karakteriziran prekomjernom resorpcijom kostiju;
 gubitak kostiju;
 gubitak kostiju povezan s upalom;
 25 gubitak kostiju koji nije povezan s upalom;
 gubitak kostiju povezan s prekomjernim aktiviranjem osteoklasta;
 razaranje zglobova;
 razaranje zglobova povezano s upalom;
 razaranje zglobova povezano s prekomjernim aktiviranjem osteoklasta;
 30 gubitak kostiju povezan s reumatoidnim artritismom, osteoporoza, bolešću kostiju koja je povezana s rakom ili Pagetovom bolešću kostiju;
 reumatoidni artritis, osteoporoza, bolest kostiju povezana s rakom ili Pagetova bolest kostiju;
 neoplazija kostiju;
 hiperkalcemija uzrokovana stanjima koja su povezana s povećanjem resorpcije kostiju; aseptičko olabavljenje
 35 prostetičkih implantata; osteopetroza, osteoartritis ili ektopične tvorbe kostiju.
18. Spoj za uporabu prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da navedeno liječenje i/ili prevencija obuhvaća oralnu primjenu spoja.
19. Uporaba spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje i/ili
 40 prevenciju sljedećih stanja:
 upalni poremećaj ili autoimuni poremećaj;
 poremećaj povezan s upalom i/ili s aktiviranjem imunološkog sustava;
 poremećaj posredovan prekomjernim i/ili neprikladnim i/ili produljenim aktiviranjem
 imunološkog sustava;
 upala;
 45 poremećaj povezan s upalom ili s aktiviranjem imunološkog sustava;
 reumatoidni artritis;
 psorijaza;
 psorijatički artritis; ankilozni spondilitis; upalna bolest crijeva;
 imunološka reakcija koja vodi do odbacivanja organa ili presađaka nakon transplantacije;
 50 tumor koji prekomjerno izražava TNF α , IL-1 ili RANKL, ili kod kojega inhibicija za TNF α , IL-1 ili za RANKL, olakšava ili poboljšava djelovanje citotoksičnih tumoricidnih sredstava;
 poremećaj posredovan putem osteoklasta;
 poremećaj karakteriziran prekomjernom resorpcijom kostiju;
 gubitak kostiju;
 55 gubitak kostiju povezan s upalom;
 gubitak kostiju koji nije povezan s upalom;
 gubitak kostiju povezan s prekomjernim aktiviranjem osteoklasta;
 razaranje zglobova;
 razaranje zglobova povezano s upalom;
 60 razaranje zglobova povezano s prekomjernim aktiviranjem osteoklasta;
 gubitak kostiju povezan s reumatoidnim artritismom, osteoporoza, bolešću kostiju koja je povezana s rakom ili Pagetovom bolešću kostiju;

reumatoidni artritis, osteoporoza, bolest kostiju povezana s rakom ili Pagetova bolest kostiju;
neoplazija kostiju;

hiperkalcemija uzrokovana stanjima koja su povezana s povećanjem resorpcije kostiju; aseptičko olabavljenje
prostetičkih implantata; osteopetroza, osteoartritis ili ektopične tvorbe kostiju.

- 5 20. Uporaba prema zahtjevu 19, **naznačena time**, da navedeni lijek je lijek za oralnu primjenu.