



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20130948 T1

HR P20130948 T1

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

(51) MKP:

C07K 14/655 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.11.2013.

(21) Broj predmeta: P20130948T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 07.10.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2008066081
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.11.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08856519.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.11.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009071460
Datum međunarodne objave: 11.06.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2225271 A2
Datum objave europske prijave patenta: 08.09.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2225271 B1
Datum objave europskog patenta: 31.07.2013.

(31) Broj prve prijave: MI20072266
07425778

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.12.2007.
07.12.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IT
EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

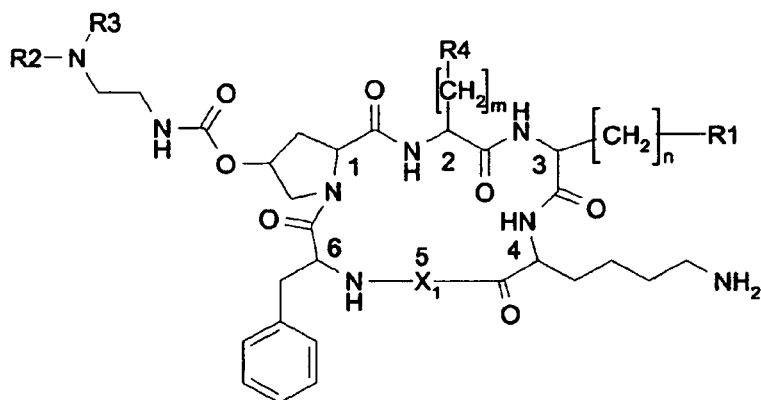
ITALFARMACO S.p.A., Viale Fulvio Testi, 330, 20126 Milano, IT
Andrea Vitali, Via Carlo Maria Maggi 6, 20154 Milano, IT
Massimo Pinori, Via Edison 24, 23877 Paderno D'adda, IT
Paolo Mascagni, Via Don Galli 25, 20058 Villasanta (mi), IT
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NOVI NESELEKTIVNI ANALOZI SOMATOSTATINA**

HR P20130948 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi formule (I):



Formula (I)

naznačeni time što:

m se kreće od 0 do 2;

n se kreće od 1 do 3;

R1 je aromatska skupina, s izuzetkom indola, izborno supstituirana na jednom ili više položaja;

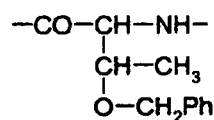
R4 je aromatska skupina, izborno supstituirana;

R2 i R3 su, neovisno, H ili C₁-C₄ alkilna skupina, ili, zajedno, su C₄-C₅ alkilenski lanac, vezan na atom dušika kako bi tvorili prstenastu strukturu; ili

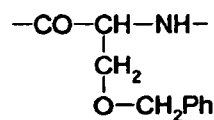
R3 je kationo- ili metalokelirajuća skupina;

X1 je aminoacilni ostatak formule (a), (b) ili (c)

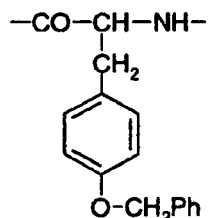
(a)



(b)



(c)



- Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što je iono- ili metalokelirajuća skupina izravno povezana s amino skupinom, ili je povezana preko razmaknice, te gdje je navedena razmaknica po mogućnosti skupina formule -Z-R5-CO-, gdje R5 je C₁₋₁₁ alkenil, C₁₋₁₁ alkenilen ili -CH(R6)-, gdje je R6 bočni lanac α-aminokiseline, a Z je funkcionalna skupina koja može tvoriti etersku vezu, estersku vezu ili amidnu vezu s funkcionalnom skupinom koja se nalazi na kelirajućoj skupini, po mogućnosti atom kisika, atom sumpor, karbonilni radikal ili amino radikal.
- Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što je m 1, a n se kreće od 1 do 2 i po mogućnosti n je 1.

4. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što R1 je fenil, naftil, benzhidril, fluorenil, stirenil, anthranil ili bifenil, izborno supstituiran na jednom ili više položaja s elektron-donorskim skupinama, koje se po mogućnosti bira između alkila, alkiloksila, hidroksila, alkilamina, acilamina, sulfida ili alkilsulfida.
5. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što R1 je naftalenska skupina, supstituirana s jednom ili više metiloksi skupina, po mogućnosti s dvije metiloksi skupine, a poželjnije je R1 3,8-dimetoksinaftalen-2-il.
6. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što je R4 fenil, izborno supstituiran s hidroksilima, C₁-C₄ alkoksilima, C₁-C₄ alkilima, halogenima ili nitro skupinama, a po mogućnosti je R4 4-hidroksifenil.
7. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što je R3 skupina hidrofilno kelirajuće sredstvo, po mogućnosti derivat 1,4,7,10-tetraazaciklododekan-N,N',N'',N'''-tetraoctene kiseline (DOTA) ili dietilentriaminpentaoctene kiseline (DTPA).
8. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što kelirajuća skupina je R3 kelirajuća skupina u slobodnom obliku, u obliku soli ili u obliku kompleksa s kationima ili radioaktivnim elementima (radionuklidima), po mogućnosti u obliku kompleksa s paramagnetskim ionom, poput Gd³⁺, Fe³⁺, ili fluorescentnim ionom, poput Eu³⁺ ili radionuklidom koji emitira α -, β - ili γ -zračenje, poput ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y ili ²¹³Bi.
9. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što je X1 aminoacilni ostatak formule (c).
10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što aminoacilni ostaci u cikloheksapeptidu u formuli (I), imaju konfiguraciju L ili D; po mogućnosti, ostaci 1, 2, i 4-6 su L, a ostatak 3 je po mogućnosti D.
11. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što jedna od amino skupina može izborno biti u zaštićenom obliku, ili u obliku soli ili u obliku kompleksa, po mogućnosti u obliku obične ili dvosoli, poželjnije gdje je sol adicijska sol s organskim kiselinama, polimernim kiselinama ili anorganskim kiselinama.
12. Spojevi u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačeni time** što se soli bira između acetata, laktata, benzoata, aspartata, pamoata, polimetakrilata, polistirensulfonata, hidroklorida, sulfata ili nitrata.
13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)[3-(3,8-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer B,
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)(2,5-dimetoksi)hPhe-Lys] izomer B,
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-metilaminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)[3-(3,8-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer B,
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)[3-(1,4-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer A,
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)[3-(1,4-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer B,
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D)[3-(naftalen-2-il)]-Ala-Lys],
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D)hPhe-Lys],
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-metilaminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D)hPhe-Lys],
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D)hPhe-Lys],
 - ciklo[Tyr(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Tyr-(D,L)[3-(3,8-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer B,
 - i
 - ciklo[Ser(Bn)-Phe-[4-(2-aminoetil)karbamoil]Pro-Phe-(D,L)[3-(3,8-dimetoksinaftalen-2-il)]Ala-Lys] izomer B, i njihovih soli i farmaceutski prihvatljivih kompleksa.
14. Postupak pripreme cikloheksapeptida u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se sastoji u sljedećim koracima:
 - a) pripreme nerazgranatog heksapeptida u kojem su izborne funkcionalne skupine koje se nalaze u aminokiselinskim bočnim lancima izbornu u zaštićenom obliku;
 - b) cikliziranja navedenog heksapeptida uz pomoć jednog ili više kondenzacijskih sredstava;
 - c) izbornog uklanjanja izbornih zaštitnih skupina;
 - d) konačnog pročišćavanja tako dobivenog ciklopeptida.
15. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time** što je C-terminalna aminokiselina u dobivenom nerazgranatom peptidu u koraku a) lizin.
16. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time** što je jedan od aminokiselinskih ostataka u dobivenom nerazgranatom peptidu u koraku a) 4-(2-aminoetilkarbamoiloksi)prolin, zaštićen na amino skupini u bočnom lancu, po mogućnosti 4-hidroksiprolin, gdje je 4-hidroksilna skupina nezaštićena, poželjnije gdje je 2-aminoetilkarbamoilna skupina vezana na hidroksilnu skupinu 4-hidroksiprolina, nakon cikliziranja u koraku b), no prije izbornog uklanjanja izbornih zaštitnih skupina u koraku c).
17. Spojevi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili kompleksi, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi kao medikamenti.
18. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, u kombinaciji s najmanje jednom farmaceutski prihvatljivom pomoćnom tvari.
19. Pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time** što je u obliku namijenjenom za modificirano otpuštanje ili topikalno otpuštanje.
20. Spojevi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi liječenju angiogeneze, proliferativne retinopatije, makularnog edema, poremećaja povezanih s koroidnim neovaskularizacijskim bolestima, bolesti presađene krvne žile, stenozе venskog presatka, restenozе i okluzije krvnih žila nakon oštećenja krvne žile, enterokutanih i pankreatičnih kutani fistula, sindroma iritabilnih crijeva, upalnih bolesti i poremećaja, bolesti policističnog bubrega, sindroma brzog pražnjenja želuca, sindroma vodenastog

proljeva, proljeva povezanog s AIDS-om, proljeva uzrokovanog kemoterapijom, akutnog ili kroničnog pankreatitisa, gastrointestinalnog krvarenja, tumora i zloćudnih tumora.

21. Spojevi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi liječenju akromegalije.
- 5 22. Spojevi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi liječenju gastrointestinalnih tumora koji izlučuju hormone, po mogućnosti karcinoidnih tumora.
23. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u kombinaciji s imunosupresivnim sredstvom, s protuupalnim sredstvom, s sredstvom za moduliranje sekretagognog GH receptora, s antagonistom GH receptora, sa sekretagogom inzulina, s promotorom izlučivanja inzulina, s inzulinskim
10 senzibilizatorom, s niskom dozom inzulina, sa sredstvom koje ima antiangiogeno djelovanje ili s kemoterapijskim sredstvom.