



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20210114 T1



HR P20210114 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.04.2021.

(21) Broj predmeta: P20210114T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 22.01.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/HU2015000014
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.02.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15715809.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.02.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015118365
Datum međunarodne objave: 13.08.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3104847 A1
Datum objave europske prijave patenta: 21.12.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3104847 B1
Datum objave europskog patenta: 11.11.2020.

(31) Broj prve prijave: 14462004 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.02.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelji patenta: **Támogatott Kutatócsoportok Irodája, Nádor u. 7., 1051 Budapest, HU**
Semmelweis Egyetem, Üllői út 26., 1085 Budapest, HU
(72) Izumitelji: **Andrea Fekete, Krisztina krt. 24., H-1013 Budapest, HU**
Ádám Vannay, Zsolnay Vilmos u. 12., H-1147 Budapest, HU

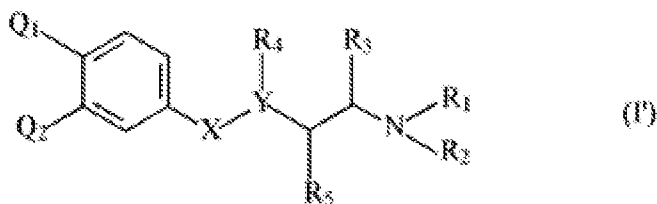
(74) Zastupnik: **Odvetnica Gorana Grubišić, dipl.iur., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **NOVA PRIMJENA SPOJA AGONISTA SIGMA-1 RECEPTORA**

HR P20210114 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj agonista S1R-a za primjenu u liječenju progresivne fibroze u tkivu subjekta preusmjerenjem ili inhibiranjem fibroznog remodeliranja izvanstanične matrice.
- 5 2. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 1 pri čemu spomenuto tkivo je progresivno fibrozno tkivo u organu spomenutog subjekta, pri čemu je spomenuti organ odabran od bubrega, pluća, jetre, gastrointestinalnog sustava, sektretnih tkiva, kao što je tkivo gušterače, vaskulatura, ligamenti, koža, oko i urogenitalni sustav.
- 10 3. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2 pri čemu subjekt boluje od progresivne fibroze i ima fibroproliferativni poremećaj, pri čemu spomenuti poremećaj je odabran iz grupe koja se sastoji od renalnih bolesti, bolesti pluća, bolesti gušterače, bolesti crijeva, bolesti jetre, bolesti oka, bolesti urogenitalnog trakta, dermalnih bolesti, metaboličkih bolesti, autoimunih bolesti, bolesti zglobova i ligamenata (mišićno-koštani sustav), bolesti u vezi sa korištenjem drugih terapijskih lijekova ili procesa (npr. transplantacija organa, zračenje, kemoterapija, post-operativna stanja i nuspojava operacije), do opekotina, do različitih toksina, kemijskih ili mehaničkih povreda.
- 15 4. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 3 pri čemu organ pogođen progresivnom fibrozom jeste bubreg, a fibroproliferativni poremećaj je renalna bolest, poželjno kronična bolest bubrega.
5. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a ima sljedeću formulu I:



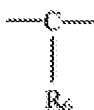
pri čemu

Q_1 je H, halogen, pseudo-halogen, C(1-4) alkil po izboru supstituiran sa 1, 2, 3 ili 4 halogena, C(1-3) alkoksi, C(6-10) aril, po izboru supstituiran sa 1, 2, 3 ili 4 halogena,

Q_2 je H, halogen, pseudo-halogen ili C(1-3) alkoksi,

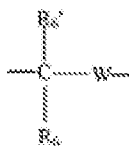
X je O, CH_2 , etilen ili karbonil (CO), amid ili nije prisutan,

ili X ima formulu



pri čemu je R_6 odabran iz grupe koja se sastoji od hidroksila, supstituisanog ili nesupstituiranog C(1-6) alkila i C(1-6) alkoksi, C(1-2) alkoksi C(1-6) alkila, C(5-10) arila,

ili X ima formulu

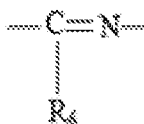


pri čemu W je -CH- ili karbonil (-CO-) ili W nije prisutan, i

R_6 i R_6' su nezavisno supstituirani ili nesupstituirani C(1-6) alkil, C(1-6) alkoksi, C(1-6) dialkil eter, C(1-6) alkiloksi karbonil ili najmanje jedan od R_6 i R_6' , poželjno R_6' je C(6-10) aril,

ili R_6 i R_6' zajedno čine C(4-7) cikloalkil, poželjno ciklopentil ili cikloheksil,

ili X ima formulu



pri čemu R_6 je odabran od supstituisanog ili nesupstituiranog C(1-6) alkila, C(1-6) alkoksi, C(1-6) alkoksi C(1-6) alkila, C(5-10) arila,

Y je CH, N ili O, -O- CH_2 - CH_2 -O- ili Y nije prisutan

pri čemu

ako Y je O onda R_4 nije prisutan,

ako Y je N onda R_4 je H, ili C(1-3) alkil ili C(1-3) alkenil, poželjno etil ili propenil, ili R_4 i R_1 zajedno sa Y, N i atomima ugljika između njih formiraju C(5-7) heterociklični prsten,

ako Y je CH onda R_4 je odabran od H, supstituisanog ili nesupstituiranog C(1-4) alkila, C(1-4) alkoksi i C(5-10) arila, ili R_4 i R_1 zajedno sa Y, N i atomima ugljika između njih formiraju C(5-7) heterociklični prsten, R_3 je odabran od H, supstituisanog ili nesupstituiranog C(1-6) alkila, C(1-6) alkiloksi, C(1-6) dialkil etera i C(6-10) arila, ili

R_3 i R_6 zajedno sa -X-Y-C2 alkil segmentom za koji su povezani, mogu formirati zasićeni ili djelomično nezasićeni 6- do 8-člani cikloalkil ili 6- do 8-člani heterocikloalkil koji sadrži 0 do 3 heteroatoma, ili

R_3 i R_6 zajedno sa -X-Y-C2 alkil segmentom za koji su povezani, mogu formirati supstituirani ili nesupstituirani C(7-14) policiklični aril ili C(7-14) policiklični heteroaril ili C(7-14) cikloalkilaril, ili

R_3 i R_4 zajedno sa -Y-C2-alkil-segmentom za koji su vezani, mogu formirati zasićeni ili djelomično nezasićeni 6- do 8-člani cikloalkil ili 6- do 8-člani heterocikloalkil koji sadrži 0 do 3 heteroatoma, ili alkilaril, koji poželjno sadrži supstituirani ili nesupstituirani fenil,

R_5 je H, C(1-3) alkil ili C(1-3) alkiloksi ili

R_5 i R_6 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani čine 3-, 4-, 5- ili 6-člani zasićeni ili nezasićeni, poželjno zasićeni prsten, pri čemu spomenuti prsten po izboru sadrži heteroatom, poželjno O, pri čemu je spomenuti prsten poželjno furanil, dihidrofuranil ili tetrahidrofuranil, pri čemu Y poželjno nije prisutan,

R_1 i R_2 su nezavisno H ili C(1-6) alkil, poželjno metil ili etil,

ili R_1 i R_2 formiraju 5- ili 6-člani, zasićeni ili nezasićeni, poželjno zasićeni prsten,

pri čemu spomenuti prsten po izboru sadrži heteroatom, poželjno O, poželjno oksazin ili morfolin, ili alternativno N, poželjno diazin ili piperazinski prsten ili

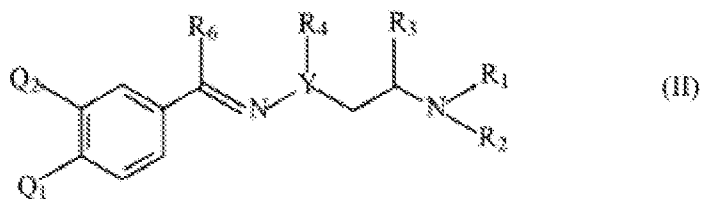
pri čemu spomenuti prsten je po izboru supstituiran ili nesupstituirani piperidinski prsten, poželjno piperidinski prsten supstituiran jednim ili više od OH i metoksi, i fenil, poželjno fenil supstituiran halogenom u para poziciji, pri čemu spomenuti supstituent je poželjno u para poziciji piperidinskog prstena,

ili R_1 je C(2-3) alkilen i zajedno sa Y i N i atomima ugljika između Y i N formiraju heterociklični prsten, poželjno piperazin i R_2 je C(1-6) alkil, C(6-10) aril ili C(7-10) aralkil,

ili R_2 je C(3-4) alkilen i zajedno sa N čine heterociklični prsten, poželjno tetrahydro-tetrazol,

ili farmaceutski prihvatljivu sol istog.

6. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 5 pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a ima sljedeću formulu II:



pri čemu

Q_1 je Cl ili F ili metil-halogen odabran od CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , ili metoksi,

Q_2 je H, Cl ili F,

R_6 je odabran od supstituisanog ili nesupstituiranog C(1-6) alkila, C(1-6) alkoksi, C(1-6) alkoksi C(1-6) alkila, C(5-7) arila,

Y je CH ili O, pri čemu

ako Y je O onda R_4 nije prisutan,

ako Y je CH onda R_4 je H, metil ili etil,

R_3 je H, metil ili etil, ili R_3 i R_4 zajedno sa -Y-C2 alkil segmentom za koji su vezani, mogu formirati zasićenu ili djelomično nezasićenu cikličnu grupu koja sadrži 0 do 2 heteroatoma ili R_4 i R_3 zajedno formiraju C(2-4) alkilni most,

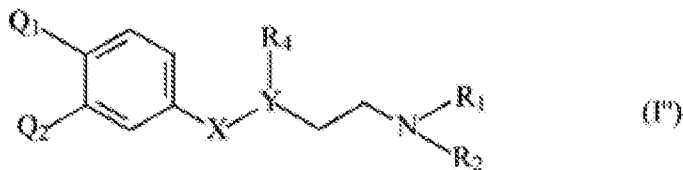
R_1 i R_2 su nezavisno H, metil ili etil,

ili farmaceutski prihvatljiva sol istog,

i poželjno tkivo je renalno tkivo ili tkivo je plućno tkivo,

pri čemu poželjno spomenuti spoj je fluvoksamin.

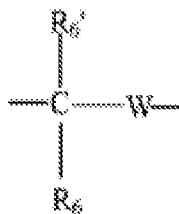
7. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 5 pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a ima sljedeću formulu (I''):



pri čemu Q_1 i Q_2 su nezavisno jedno od drugog odabrani iz grupe koja se sastoji od halogena, poželjno I, Cl i F, i C(1-3) alkoksi, poželjno metoksi,

Y je -CH- ili N,

X je etilen ili amid,
ili X ima formulu



pri čemu W je -CH- ili karbonil (-CO-), i

R₆ i R₆' su nezavisno supstituirani ili nesupstituirani sa C(1-3) alkil, C(1-3) alkoksi, ili R₆ ili R₆', je fenil,

R₄ je C(2-3) alkil ili R₄ je C(2-3) alkilen ili C(2-4) alkenil,

R₁ i R₂ formiraju 5- ili 6-člani prsten koji je zasićen ili nezasićen, poželjno zasićen,

Pri čemu spomenuti prsten po izboru sadrži heteroatom, poželjno

- O, pri čemu je spomenuti prsten poželjno oksazin ili morfolin, ili

- N, pri čemu je spomenuti prsten poželjno diazin ili piperazin prsten,

ili R₁ je C(2-3) alkilen i zajedno sa R₄, Y i N i atomima ugljika između Y i N formiraju heterociklični prsten, poželjno piperazin ili piperidin; i

R₂ je C(1-6) alkil, C(6-10) aril ili C(7-10) aralkil,

ili R₂ je C(3-6) alkilen i zajedno sa N formiraju heterociklični prsten, poželjno tetrahidro-tetrazol,

ili R₂ zajedno sa R₁, R₄, Y i N i atomima ugljika između Y i N formiraju biciklični heterociklični prsten, poželjno oktahidropirol[1,2-a]pirazin, pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a poželjno ima sljedeću formulu (III):



pri čemu

Q₁ i Q₂ su nezavisno jedno od drugog odabrani iz grupe koja se sastoji od I, Cl i F, C(1-3) alkoksi, poželjno metoksi,

Y je N,

R₄ je C(2-3) alkil ili R₄ je C(2-3) alkilen ili C(2-4) alkenil

R₁ i R₂ formiraju 5- ili 6-člani prsten koji je zasićen ili nezasićen, poželjno zasićen,

Pri čemu spomenuti prsten po izboru sadrži heteroatom, poželjno

- O, pri čemu spomenuti prsten poželjno je oksazin ili morfolin, ili

- N, pri čemu spomenuti prsten poželjno je diazin ili piperazin prsten,

ili R₁ je C(2-3) alkilen i zajedno sa R₄, Y i N i atomima ugljika između Y i N formiraju heterociklični prsten, poželjno piperazin ili piperidin; i

R₂ je C(1-6) alkil, C(6-10) aril ili C(7-10) aralkil,

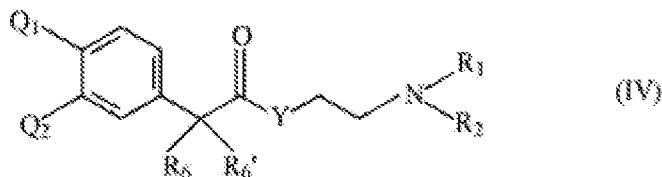
ili R₂ je C(3-6) alkilen i zajedno sa N formira heterociklični prsten, poželjno tetrahidro-tetrazol,

ili R₂ zajedno sa R₁, R₄, Y i N i atomima ugljika između Y i N formiraju biciklični heterociklični prsten, poželjno oktahidropirol[1,2-a]pirazin,

i tkivo je poželjno renalno tkivo ili plućno tkivo,

pri čemu je spomenuti spoj poželjno Kutamezin (SA 4503).

8. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 5 pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a ima sljedeću formulu (IV)



pri čemu Q₁ i Q₂ su, nezavisno jedan od drugog, H ili C(1-2) alkil,

R₆ i R₆' zajedno formiraju C(4-7) cikloalkil, poželjno ciklopentil ili cikloheksil,

Y je O ili O-CH₂-CH₂-O ili NH,

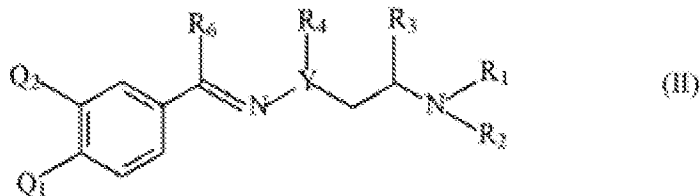
i R₁ i R₂ su nezavisno H ili, metil ili etil, ili

R₁ i R₂ formiraju 5- ili 6-člani prsten koji je zasićen ili nezasićen, poželjno zasićen,

pri čemu spomenuti prsten po izboru sadrži heteroatom, poželjno

- O, pri čemu spomenuti prsten poželjno je oksazin ili morfolin, ili
 - N, pri čemu spomenuti prsten poželjno je diazin ili piperazin prsten,
- i pri čemu poželjno tkivo je renalno tkivo ili plućno tkivo,
pri čemu poželjno spomenuti spoj je PRE-084.

- 5 9. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 5, pri čemu je spomenuti spoj agonista S1R-a
2-[[[(E)-{5-metoksi-1-[4-(trifluormetil)fenil]pentiliden}amino]oksi]etanamin (fluvoksamin);
N-metil-3-fenil-3-[4-(trifluormetil)fenoksi]propan-1-amin (fluoksetin);
(1S,4S)-4-(3,4-diklorofenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amin (sertralini);
1-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazin (SA4503 ili kutamezin);
10 (8aR)-2-[2-(3,4-diklorofenil)etil]oktahidropirol[1,2-a]pirazin (BD1031);
N-[2-(3,4-diklorofenil)etil]-N-(2-pirolidin-1-ilet)prop-2-en-1-amin (BD1052);
N-(N-benzilpiperidin-4-il)-4-jodobenzamid (4-IBP);
2-morfolin-4-ilet 1-fenilcikloheksan-1-karboksilat (PRE-084);
2-[2-(dietilamino)etoksi]etil-1-fenilciklopentankarboksilat (karbetapentan);
15 (S*,R*)-2-[(4-hidroksi-4-fenil-1-piperidinil)metil]-1-(4-metilfenil)-ciklopropankarboksilne kiseline metil ester
(ppcc);
4-[4-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1-piperidil]-1-(4-fluorfenil)-butan-1-ol (haloperidol);
tetrahidro-N,N-dimetil-2,2-difenil-3-furanmetanamin hidroklorid (Anaveks2-73) ili 1-[1-bifenil-1-metil-
propil]piperidin (RC-33),
20 ili farmaceutski prihvatljiva sol istog.
10. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 1 za liječenje subjekta koji ima progresivnu fibrozu
koja pogađa kožu spomenuta metoda koja obuhvaća korak administriranja spoja kao što je definirano u bilo kojem
od prethodnih patentnih zahtjeva, u efikasnoj dozi, na predio kože pogođen progresivnom fibrozom; poželjno u
obliku kreme, losiona ili masti.
- 25 11. Spoj agonista S1R-a za primjenu u liječenju progresivne fibroze u bubregu subjekta prevencijom,
preusmjeravanjem ili inhibiranjem fibroznog remodeliranja izvanstanične matrice u bubregu spomenutog subjekta.
12. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 11, pri čemu subjekt boluje od progresivne fibroze i
ima renalnu bolest, poželjno kroničnu bolest bubrega.
13. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11 do 12 pri čemu navedeni spoj agonista
S1R-a je spoj kao što je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 9.
- 30 14. Spoj agonista S1R-a za primjenu u liječenju progresivne fibroze tkiva subjekta prevencijom, preusmjeravanjem ili
inhibiranjem fibroznog remodeliranja izvanstanične matrice, pri čemu spomenuto tkivo je progresivno fibrozno
tkivo, pri čemu se organ razlikuje od srca, pri čemu spomenuti spoj agonista S1R-a za primjenu ima sljedeću
formulu II:



35 pri čemu

Q₁ je Cl ili F ili metil-halogen odabran od CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, ili metoksi, Q₂ je H, Cl ili F,
R₆ je odabran od supstituiranog ili nesupstituiranog C(1-6) alkila, C(1-6) alkoksi, C(1-6) alkoksi C(1-6) alkila,
C(5-7) arila,

40 Y je CH ili O, pri čemu

ako Y je O onda R₄ nije prisutan,

ako Y je CH onda R₄ je H, metil ili etil,

R₃ je H, metil ili etil, ili R₃ i R₄ zajedno sa -Y-C2 alkil segmentom za koji su vezani, mogu formirati zasićenu
ili djelomično nezasićenu cikličnu grupu koja sadrži 0 do 2 heteroatoma ili R₄ i R₃ zajedno formiraju C(2-4)
45 alkilni most,

R₁ i R₂ su nezavisno H, metil ili etil,

ili farmaceutski prihvatljiva sol istog,

pri čemu spomenuti spoj poželjno je fluvoksamin.

- 50 15. Spoj agonista S1R-a za primjenu prema patentnom zahtjevu 14 pri čemu organ pogođen progresivnom fibrozom je
bubreg ili pluća pri čemu je fibroproliferativni poremećaj poželjno renalna bolest ili bolest pluća.