



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20190977 T1



HR P20190977 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 23.08.2019.

(21) Broj predmeta: P20190977T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 29.05.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2014001253
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.05.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14723716.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.05.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014191075
Datum međunarodne objave: 04.12.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3003289 A1
Datum objave europske prijave patenta: 13.04.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3003289 B1
Datum objave europskog patenta: 20.02.2019.

(31) Broj prve prijave: 13002762
13005745
13005748

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.05.2013.
10.12.2013.
10.12.2013.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelj:

Morphochem GmbH, Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München, DE
Thomas Kapsner, Grasslfinger Str. 7B, 82194 Gröbenzell, DE
Axel Dalhoff, Obere Bergerheide 40, 42113 Wuppertal, DE
Thomas Gramatte, Goetheallee 28a, 01309 Dresden, DE

(74) Zastupnik:

FORINPRO d.o.o., 10000 Zagreb, HR

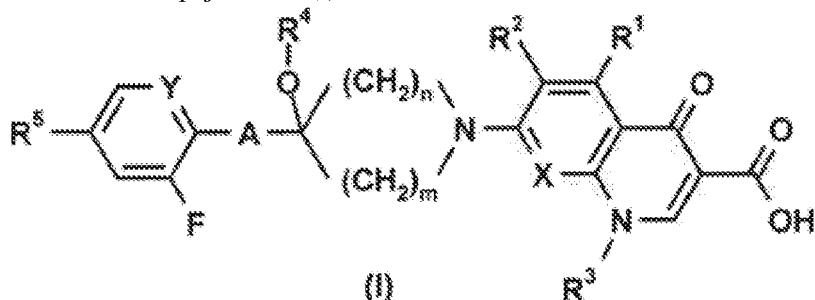
(54) Naziv izuma:

PRIMJENA HIBRIDNIH ANTIBAKTERIJSKIH OKSAZOLIDINON-KINOLONA

HR P20190977 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu u liječenju bakterijske infekcije, navedeno liječenje obuhvaća primjenu oksazolidinon-kinolonskog hibrida pri omjeru infuzije od 0,4 do 3 mg/(tjelesna težina kg xh), pri čemu je oksazolidinon-kinolonski hibrid spoj formule (I),



pri čemu

A predstavlja alkilensku skupinu, alkenilensku skupinu, alkinilensku skupinu, heteroalkilensku skupinu, cikloalkilensku skupinu, heterocikloalkilensku skupinu, arilensku skupinu ili heteroarilensku skupinu od kojih sve skupine mogu biti supstituirane;

X je CR⁷ ili N;

Y je CR⁶ ili N;

n je 1, 2 ili 3;

m je 1, 2 ili 3;

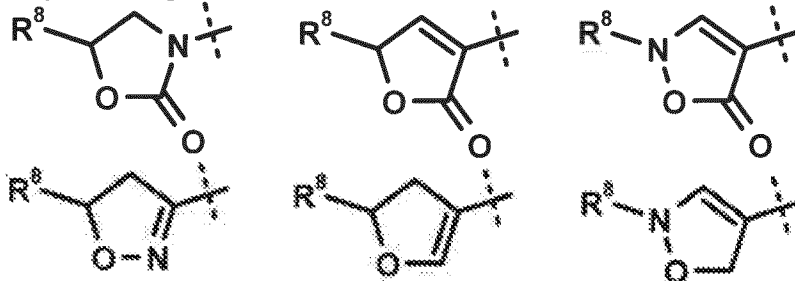
R¹ je H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alkilna skupina ili heteroalkilna skupina;

R² je H, F ili Cl;

R³ je H, alkilna skupina, alkenilna skupina, alkinilna skupina, heteroalkilna skupina, cikloalkilna skupina, heterocikloalkilna skupina, alkilcikloalkilna skupina, heteroalkilcikloalkilna skupina, arilna skupina, heteroarilna skupina, alkilarilna skupina ili heteroarilalkilna skupina; svaka od tih skupina mogu biti supstituirane s jednim, dva ili više atoma halogena kao što su F ili Cl ili amino skupine;

R⁴ je skupina formule PO₃H₂;

R⁵ je odabran iz sljedećih skupina:



R⁶ je H, F, Cl ili OMe;

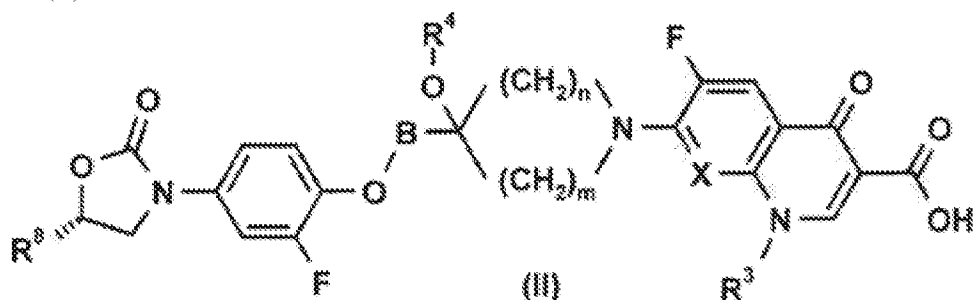
R⁷ je H, F, Cl, OH, NH₂, supstituirana ili nesupstituirana alkilna skupina ili supstituirani ili nesupstituirani heteroalkilna grupi, ili

R³ i R⁷ mogu biti povezani preko alkena, alkenilena ili heteroalkilenske skupine ili mogu biti dio cikloalkilenske ili heterocikloalkilenske skupine;

u slučaju kada R³ nije H, a R⁷ nije H, F, OH, NH₂ ili Cl; i

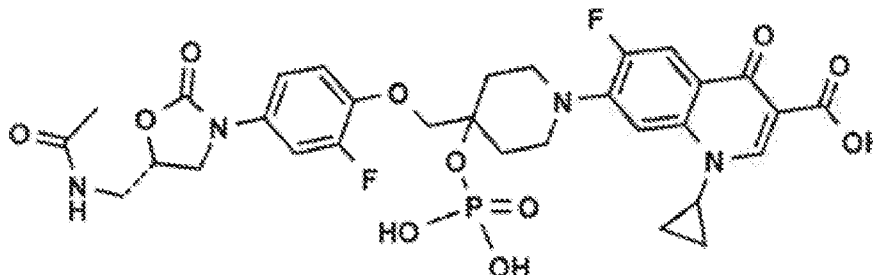
R⁸ je C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ heteroalkil ili heteroaralkilna skupina, od kojih sve opcionalno mogu biti supstituirane; ili njihova farmakološki prihvatljiva sol, solvat, hidrat ili formulacija.

2. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu prema zahtjevu 1, naznačen time, da je hibrid oksazolidinon-kinolona spoj formule (II)



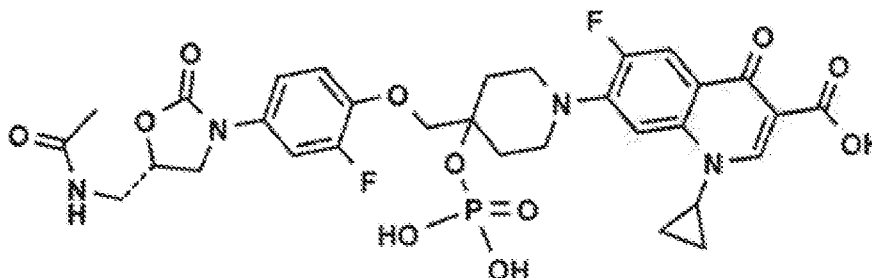
gdje B je CH₂; X je CH, N ili C-OMe i R³ je ciklopropil ili X je CR⁷, a R⁷ i R³ zajedno tvore most formule -O-CH₂-CH (Me) -, pri čemu je preferirana stereokemija na kiralnom centru je ona koja daje (S) konfiguraciju u konačnom spoju, n je 1, 2 ili 3 (posebno 1 ili 2), m je 1, 2 ili 3 (posebno 2), R⁴ je skupina formule PO₃H₂, a R⁸ je skupina od formula -CH₂NHCOMe ili -CH₂OH ili njegova farmakološki prihvatljiva sol, solvat, hidrat ili formulacija.

3. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu u skladu sa zahtjevom 1, naznačen time, što je hibrid oksazolidinon-kinolona: 7- (4- {4 - [(5S) -5- (acetilamino-metil) -2-okso-oksazolidin-3-il] -2-fluoro-fenoksimetil} -4-fosfonooksi-piperidin-1-il) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1, 4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina



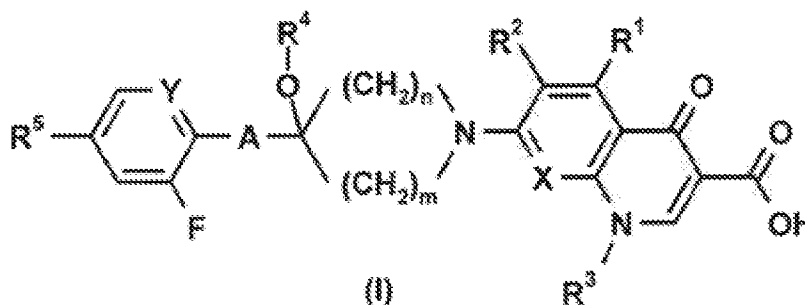
ili njena sol, kao što su npr. natrijeva sol 7- (4- {4 - [(5S) -5- (acetilamino-metil) -2-okso-oksazolidin-3-il] -2-fluoro-fenoksimetila } -4-fosfonooksi-piperidin-1-il) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1, 4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina.

4. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, naznačen time što se hibrid oksazolidinon-kinolona primjenjuje tijekom perioda od 20 min do 24 sata dnevno, poželjno tijekom perioda od 20 min do 5 sati dnevno ili tijekom razdoblja od 4 sata do 12 sati dnevno.
5. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time da je omjer infuzije od 0,4 do 1,5 mg/(tjelesne težine kg xh), poželjno od 0,4 do 0,75 mg/(tjelesne težine kg xh).
6. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, naznačen time, da se antibiotik, osim oksazolidinon-kinolonskog hibrida, primjenjuje zajedno s hibridom oksazolidinon-kinolona.
7. Hibrid oksazolidinon-kinolona za upotrebu u liječenju bakterijske infekcije, navedeno liječenje obuhvaća primjenu oksazolidinon-kinolonskog hibrida pri omjeru infuzije od 0,4 do 3 mg/(tjelesne težine kg x h), pri čemu oksazolidinon-kinolonski hibrid je: 7-(4-(4 -[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-okso-oksazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoksimetil} -4-fosfonooksi-pipendin-1 -il) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina:



ili njena sol, kao što su npr. natrijeva sol 7- (4- {4 - [(5S) -5- (acetilamino-metil) -2-okso-oksazolidin-3-il] -2-fluoro-fenoksimetila } -4-fosfonooksi-piperidin-1-il) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1, 4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina.

8. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži oksazolidinon-kinolonski hibrid za uporabu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7 i opcionalno nosače i/ili razrjeđivače i/ili kemijske dodatke.
9. Spoj formule (I)



pri čemu

A je alkilenska skupina, alkenilenska skupina, alkinilenska skupina, heteroalkilenska skupina, cikloalkilenska skupina, heterocikloalkilenska skupina, arilenska skupina ili heteroarilenska skupina od kojih sve skupine mogu biti supstituirane;

X je CR⁷ ili N;

Y je CR⁶ ili N; nje 1, 2 ili 3;

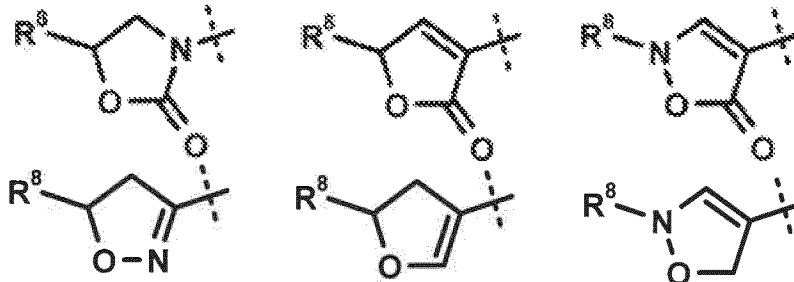
m je 1, 2 ili 3;

R¹ je H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, alkilna skupina ili heteroalkilna skupina; R² je H, F ili Cl;

R³ je H, alkilna skupina, alkenilna skupina, alkinilna skupina, heteroalkilna skupina, cikloalkilna skupina, heterocikloalkilna skupina, alkilcikloalkilna skupina, heteroalkilcikloalkilna skupina, arilna skupina, heteroarilna skupina, alkilarilna skupina ili heteroarilalkilna skupina; sve od tih skupina mogu biti supstituirane s jednim, dva ili više atoma halogena ili amino skupina;

R⁴ je atom vodika, skupina formule PO₃R⁹ ili SO₃R¹⁰ ili heteroalkilna skupina koja nosi najmanje jedan OH, NH₂, SO₃R¹⁰, PO₃R⁹ ili COOH skupina ili ester prirodne aminokiseline, gdje su skupine R⁹ međusobno neovisne predstavljaju H, alkil, cikloalkil, aril ili aralkil i gdje je R¹⁰ H, alkil, cikloalkil, aril ili aralkil;

R⁵ je odabran iz sljedećih skupina:



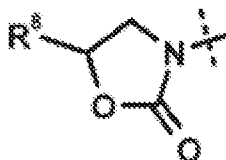
R⁶ je H, F, Cl ili OMe;

R⁷ je H, F, Cl, OH, NH₂, supstituirana ili nesupstituirana alkilna skupina ili supstituirana ili nesupstituirana heteroalkilna skupina, ili

R³ i R⁷ mogu biti povezani preko alkilena, alkenilena ili heteroalkilenske skupine ili mogu biti dio cikloalkilenske ili heterocikloalkilenske skupine; u slučaju kada R³ nije H, a R⁷ nije H, F, OH, NH₂ ili Cl; i

R⁸ je C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ heteroalkil, heteroarilalkil, heteroalkilaril ili heteroalkilheteroarilna skupina, od kojih sve opcionalno mogu biti supstituirane, ili njihove farmakološki prihvatljive soli, solvati, hidrati ili formulacije, za upotrebu u parenteralnom postupku (osobito intravenozno) za liječenje ili profilaksu crijevnih bolesti uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama.

10. Spoj za uporabu prema zahtjevu 9, naznačen time, da R¹ je H, R² je F ili H i R³ je ciklopropilna skupina, i gdje X je CH, N ili C-OMe, i gdje je m 2, i gdje R⁴ je atom vodika ili skupina formule PO₃H₂, i gdje R⁵ ima sljedeću strukturu:



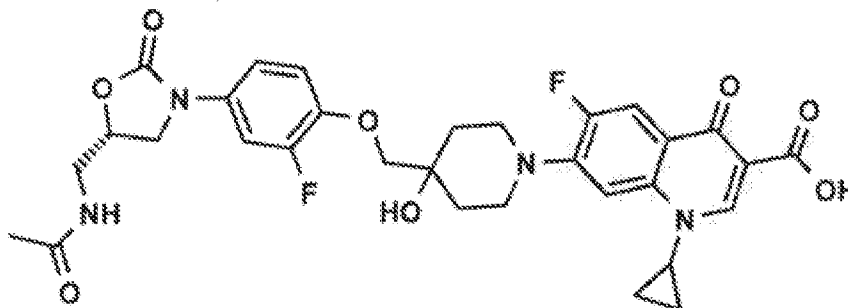
i

gdje je R⁸ skupina formule -CH₂NHCOCH = CHAril, -CH₂OH-heteroaril, -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHCOOMe, -CH₂NHCOMe, -CH₂NHCS₂Me, -CH₂NHCSMe, -CH₂NHCSNH₂, -CH₂NHCSOMe, -CH₂OH ili -NHCOMe, i gdje Y je CH, i gdje je A skupina formule -OCH₂-.

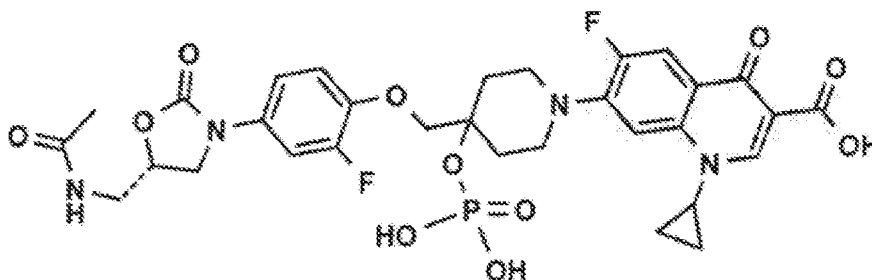
11. Mono, di ili tri natrijeva sol spoja formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 9 do 10, ili njihove smjese, posebno mono, di ili tri natrijeva sol spoja formule (I), gdje R⁴ "OPO₃H ili njihove smjese za upotrebu u parenteralnom (posebno intravenskom) liječenju ili profilaksi crijevnih bolesti uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama.

12. Spoj prema zahtjevu 9, naznačen time što je izabran između sljedećih spojeva:

7-(4-{4 [(5S) -5-(acetilamino-metil)-2-okso-oksazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoksimetil} -4-hidroksi-piperidin-1-il) - L-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-L, 4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina:



7-(4-{4 - [(5S) -5 (acetilamino-metil) -2-okso-oksazolidin-3-il] -2-fluoro-fenoksimetil} -4-fosfonooksi-piperidin-1-il;) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina:



ili njegova sol, kao što su npr. natrijeva sol 7-(4-{4 -[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-okso-oksazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoksimetila } -4-fosfonooksi-piperidin-1-il) -1-ciklopropil-6-fluoro-4-okso-1, 4-dihidro-kinolin-3-karboksilna kiselina, za uporabu u parenteralnom (posebno intravenskom) tretmanu ili profilaksi crijevnih bolesti uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama.

13. Farmaceutski pripravci, naznačeni time, da sadrže spoj prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 12 i po izboru nosače i/ili kemijske dodatke i/ili razrjeđivače za upotrebu u parenteralnom (posebno intravenskom) tretmanu ili profilaksi crijevnih bolesti uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama.
14. Spoj za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 12 ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 13, naznačen time, da se koristi za parenteralno (posebno intravenozno) liječenje ili profilaksu bolesti uzrokovane *Clostridium difficile*.
15. Hibrid oksazolidinon-kinolona za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, naznačen time, što je bakterijska infekcija uzrokovana *Clostridium difficile*.