



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20190406 T1

HR P20190406 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.05.2019.

(21) Broj predmeta: P20190406T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.03.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2013064716
Datum podnošenja međunarodne prijave: 11.10.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13780300.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.10.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014059383
Datum međunarodne objave: 17.04.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2909204 A1
Datum objave europske prijave patenta: 26.08.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2909204 B1
Datum objave europskog patenta: 05.12.2018.

(31) Broj prve prijave: 201261713314 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 12.10.2012. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361779394 P 13.03.2013. US

(73) Nositelji patenta:

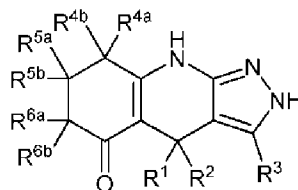
The Broad Institute, Inc., 415 Main Street, Room 7003, Cambridge, MA 02142, US
Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02115, US
The General Hospital Corporation d/b/a Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, US
(72) Izumitelji: Florence Wagner Fevrier, 4 Old Country Path, Ashland, MA 01721, US
Jennifer Q. Pan, 22 Hillcrest Drive, Acton, MA 01720, US
Sivaraman Dandapani, 4B Gates Lane, Wakefield, MA 01880, US
Andrew Germain, 52 Beacon Street, Unit 1, Somerville, MA 02143, US
Edward Holson, 66 Forest Street, Newton, MA 02461, US
Benito Munoz, 377 Lowell Avenue, Newtonville, MA 02460, US
Partha P. Nag, 45 Concord Avenue, 22, Somerville, MA 02143, US
Michel Weiwer, 18 Hunting Street Apt.1, Cambridge, MA 02141, US
Michael C. Lewis, 791 Tremont Street, 02118 Boston, MA, US
Stephen J. Haggarty, 42 Bray Street, Gloucester, MA 01930, US
Joshua A. Bishop, 38 Flagg Road, Southborough, MA 01772, US
Kimberly Stegmaier, 49 Prince St.1, Jamaica, MA 02130, US
Versha Banerji, 203 Grenfell Blvd, R3P 0B8 Winnipeg, MB, CA
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: INHIBITORI GSK3 I POSTUPCI NJIHOVE UPORABE

HR P20190406 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom I:



I

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,
naznačen time što:

R^1 i R^2 su neovisno odabrani iz skupine koju čine po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran aril, i po izboru supstituiran heteroaril; ili R^1 i R^2 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran 3- do 7-člani zasićeni, karbociklički ili heterociklički prsten, pri čemu prsten koji je nastao pomoću R^1 i R^2 je po izboru kondenziran na arilni ili heteroarilni prsten;

R^3 je odabran iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -NO₂, po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran fenil, po izboru supstituiran heterociklil, po izboru supstituiran heteroaril, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)SR^A, -C(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)R^A, -NR^BC(=O)R^A, -NR^BC(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)N(R^B)₂, -NR^BC(=O)OR^A, -SC(=O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(=O)R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, i -SO₂N(R^B)₂;

svaki R^A je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran karbociklil, po izboru supstituiran heterociklil, po izboru supstituiran aril, i po izboru supstituiran heteroaril;

svaki R^B je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran karbociklil, po izboru supstituiran heterociklil, po izboru supstituiran aril, i po izboru supstituiran heteroaril, ili dvije skupine R^B se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran heterociklički prsten;

R^{4a} i R^{4b} su neovisno odabrani iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -OR^A, -N(R^B)₂, i po izboru supstituiran alifatski, ili R^{4a} i R^{4b} se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran 3- do 7-člani zasićeni, karbociklički ili heterociklički prsten;

R^{5a} i R^{5b} su neovisno odabrani iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -OR^A, -N(R^B)₂, i po izboru supstituiran alifatski, ili R^{5a} i R^{5b} se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran 3- do 7-člani zasićeni, karbociklički ili heterociklički prsten; i

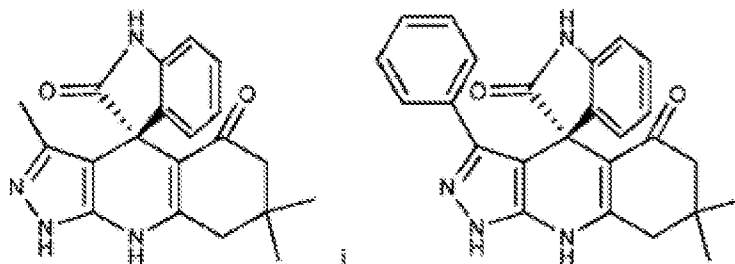
R^{6a} i R^{6b} su neovisno odabrani iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -OR^A, -N(R^B)₂, i po izboru supstituiran alifatski, ili R^{6a} i R^{6b} se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran 3- do 7-člani zasićeni, karbociklički ili heterociklički prsten;

pri čemu svaka pojava arila ima neovisno 6 do 14 ugljikovih atoma u prstenu; i

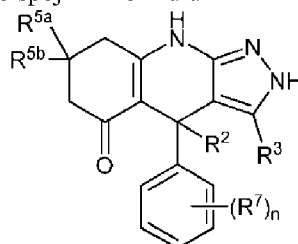
pri čemu svaka pojava heteroarila je neovisno 5- do 10-člani, i monociklički ili biciklički, i ima neovisno 1 do 4 heteroatoma prstena neovisno odabranih iz skupine koju čine dušik, kisik, i sumpor;

pri čemu članovi u jednini mogu predstavljati jedan ili više od jednog; i

uz uvjet da spoj nije s bilo kojom od formula:



2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što spoj ima formulu II:



II

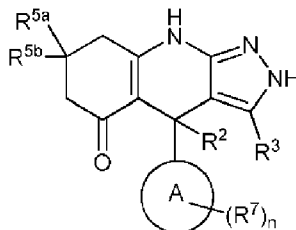
ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol,
pri čemu u formuli **II**:

R^2 , R^3 , R^{5a} , i R^{5b} su kako je definirano u zahtjevu 1;

svaki R^7 je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -NO₂, po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran fenil, po izboru supstituiran heterociklički, po izboru supstituiran heteroaril, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)SR^A, -C(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)R^A, -NR^BC(=O)R^A, -NR^BC(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)N(R^B)₂, -NR^BC(=O)OR^A, -SC(=O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(=O)R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, i -SO₂N(R^B)₂; ili dvije susjedne skupine R^7 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten; ili R^2 i R^7 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten; i

n je 0, 1, 2, 3, 4, ili 5; ili

naznačen time što spoj ima formulu **III**:



III

ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol,
pri čemu u formuli **III**:

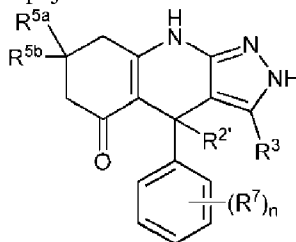
R^2 , R^3 , R^{5a} , i R^{5b} su kako je definirano u zahtjevu 1;

prsten A je 5- do 6-člani heteroaril, 4- do 6-člani karbociklički, ili 4- do 6-člani heterociklički;

svaki R^7 je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, halo, -CN, -NO₂, po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran fenil, po izboru supstituiran heterociklički, po izboru supstituiran heteroaril, -OR^A, -N(R^B)₂, -SR^A, -C(=O)R^A, -C(=O)OR^A, -C(=O)SR^A, -C(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)R^A, -NR^BC(=O)R^A, -NR^BC(=O)N(R^B)₂, -OC(=O)N(R^B)₂, -NR^BC(=O)OR^A, -SC(=O)R^A, -C(=NR^B)R^A, -C(=NR^B)N(R^B)₂, -NR^BC(=NR^B)R^B, -C(=S)R^A, -C(=S)N(R^B)₂, -NR^BC(=S)R^A, -S(=O)R^A, -SO₂R^A, -NR^BSO₂R^A, i -SO₂N(R^B)₂; ili dvije susjedne skupine R^7 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten; ili R^2 i R^7 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten; i

n je 0, 1, 2, 3, ili 4, kako dozvoljava valencija.

3. Spoj prema zahtjevu 2, naznačen time što spoj ima formulu **II-a**:



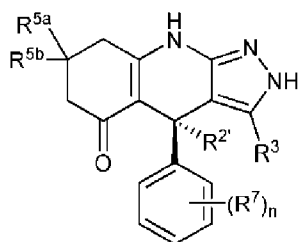
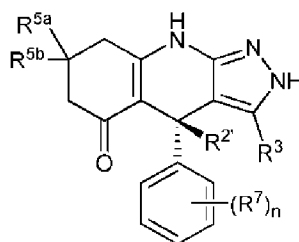
II-a

ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol,
pri čemu u formuli **II-a**:

R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^7 , i n su kako je definirano u zahtjevu 2; i

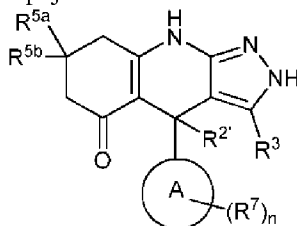
$R^{2'}$ je odabran iz skupine koju čine po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran aril, i po izboru supstituiran heteroaril; ili $R^{2'}$ i R^7 se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten; pri čemu aril ima 6 do 14 ugljikovih atoma u prstenu; i pri čemu je heteroaril 5- do 10-člani, i monociklički ili biciklički, te ima 1 do 4 heteroatoma prstena neovisno odabranih iz skupine koju čine dušik, kisik, i sumpor;

na primjer, naznačen time što spoj s formulom **II-a** je spoj s formulom **II-a-i** ili **II-a-ii**:

**II-a-i****II-a-ii**

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj prema zahtjevu 2, naznačen time što spoj s formulom **III** ima formulu **III-a**:

**III-a**

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,

pri čemu u formuli **III-a**:

prsten A, R³, R^{5a}, R^{5b}, R⁷, i n su kako je definirano u zahtjevu 2; i

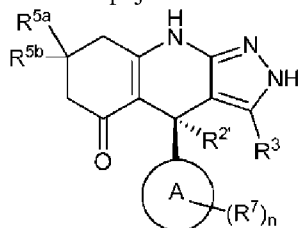
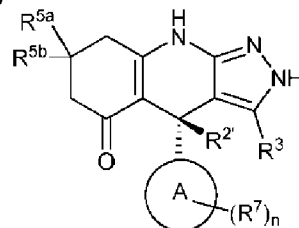
R^{2'} je odabran iz skupine koju čine po izboru supstituiran alifatski, po izboru supstituiran aril, i po izboru supstituiran heteroaril; ili R^{2'} i R⁷ se uzimaju zajedno s njihovim među atomima tako da tvore po izboru

supstituiran, karbociklički ili heterociklički, kondenzirani prsten;

pri čemu aril ima 6 do 14 ugljikovih atoma u prstenu; i pri čemu heteroaril je 5- do 10-člani, te monociklički ili

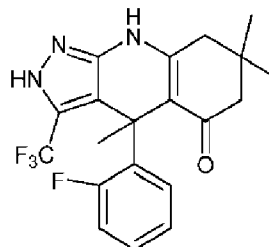
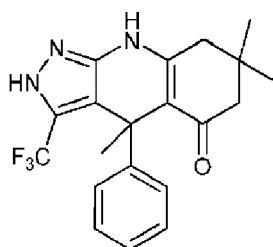
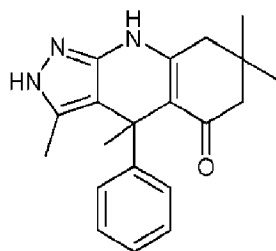
biciklički, i ima 1 do 4 heteroatoma prstena neovisno odabranih iz skupine koju čine dušik, kisik, i sumpor;

na primjer, naznačen time što spoj s formulom **III-a** je spoj s formulom **III-a-i** ili **III-a-ii**:

**III-a-i****III-a-ii**

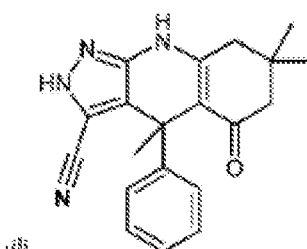
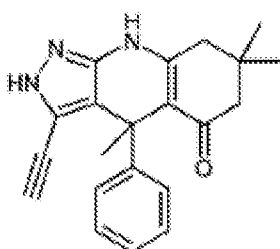
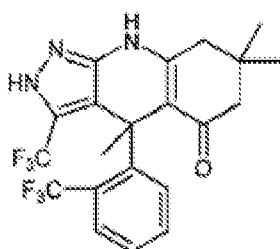
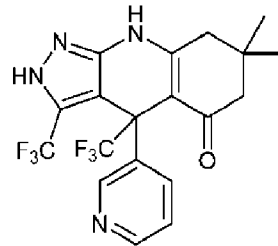
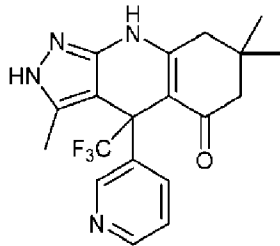
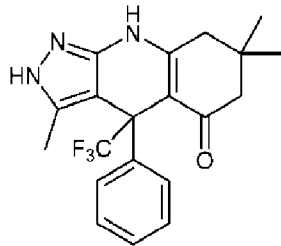
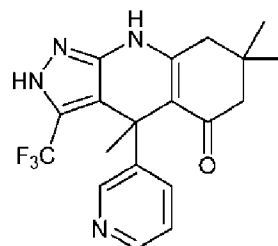
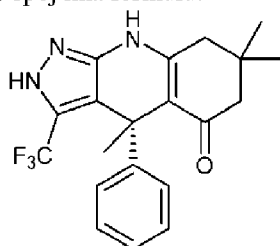
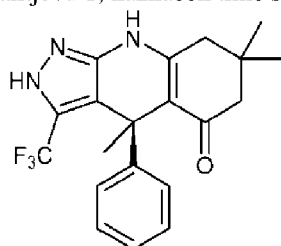
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R³ je vodik ili fluoro.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R³ je po izboru supstituiran alifatski.
7. Spoj prema zahtjevu 6 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R³ je metil; ili pri čemu R³ je trifluorometil.
8. Spoj prema zahtjevu 6 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R³ je etil, *n*-propil, izopropil, ili *tert*-butil.
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-8 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R² ili R^{2'} je po izboru supstituiran alifatski.
10. Spoj prema zahtjevu 9 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R² ili R^{2'} je metil.
11. Spoj prema zahtjevu 9 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R² ili R^{2'} je etil ili propil.
12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time što R^{5a} i R^{5b} su metil.
13. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što spoj ima formulu:



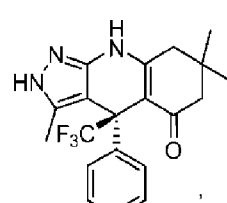
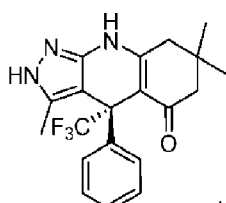
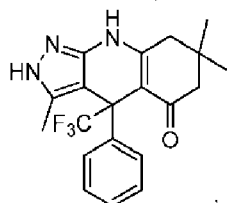
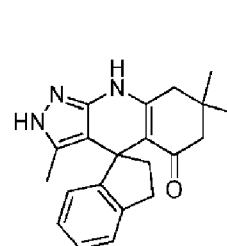
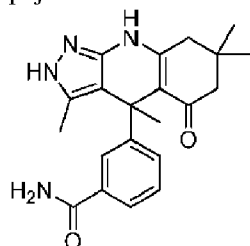
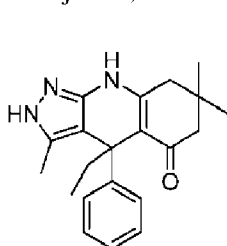
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

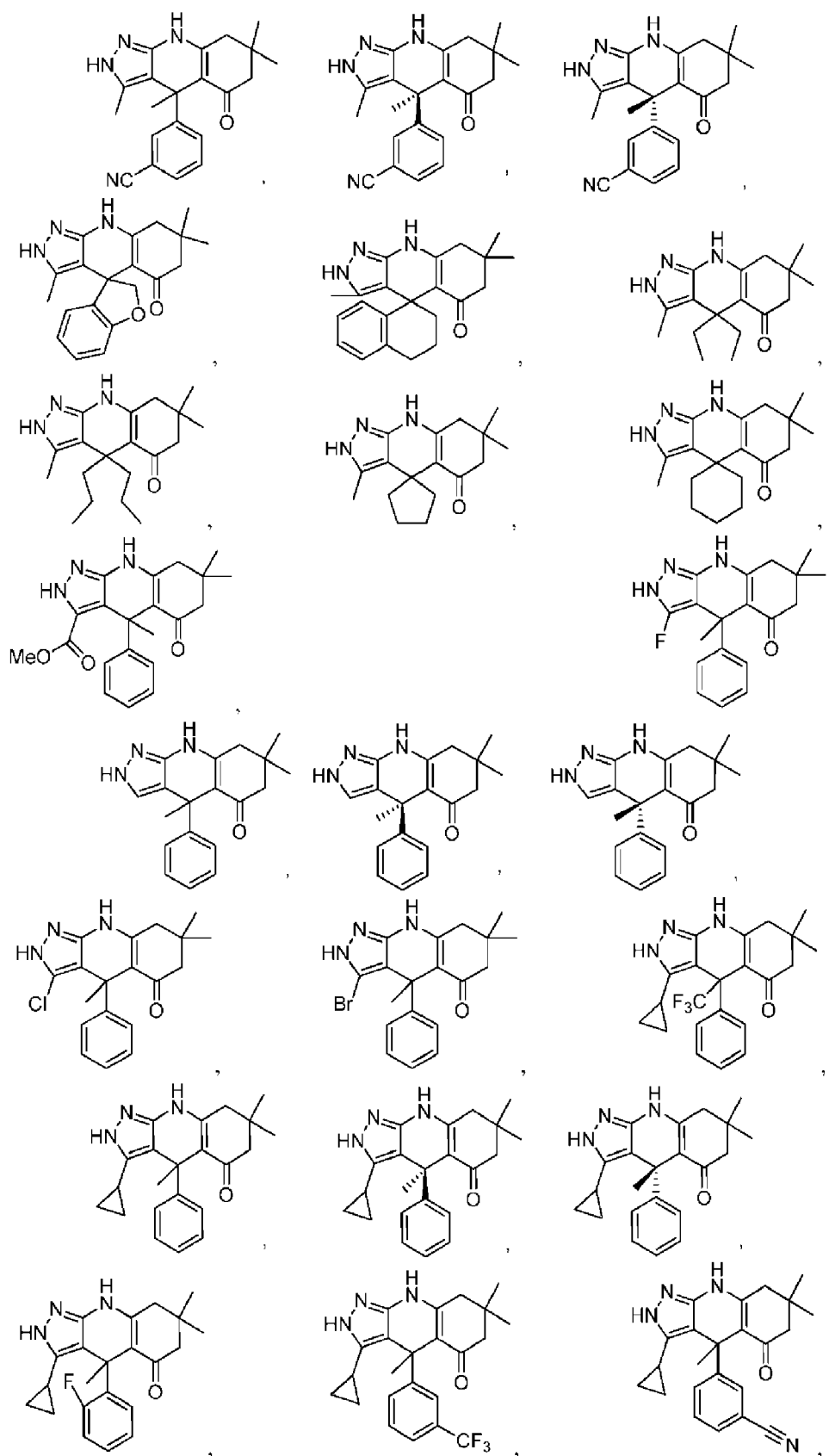
14. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što spoj ima formulu:

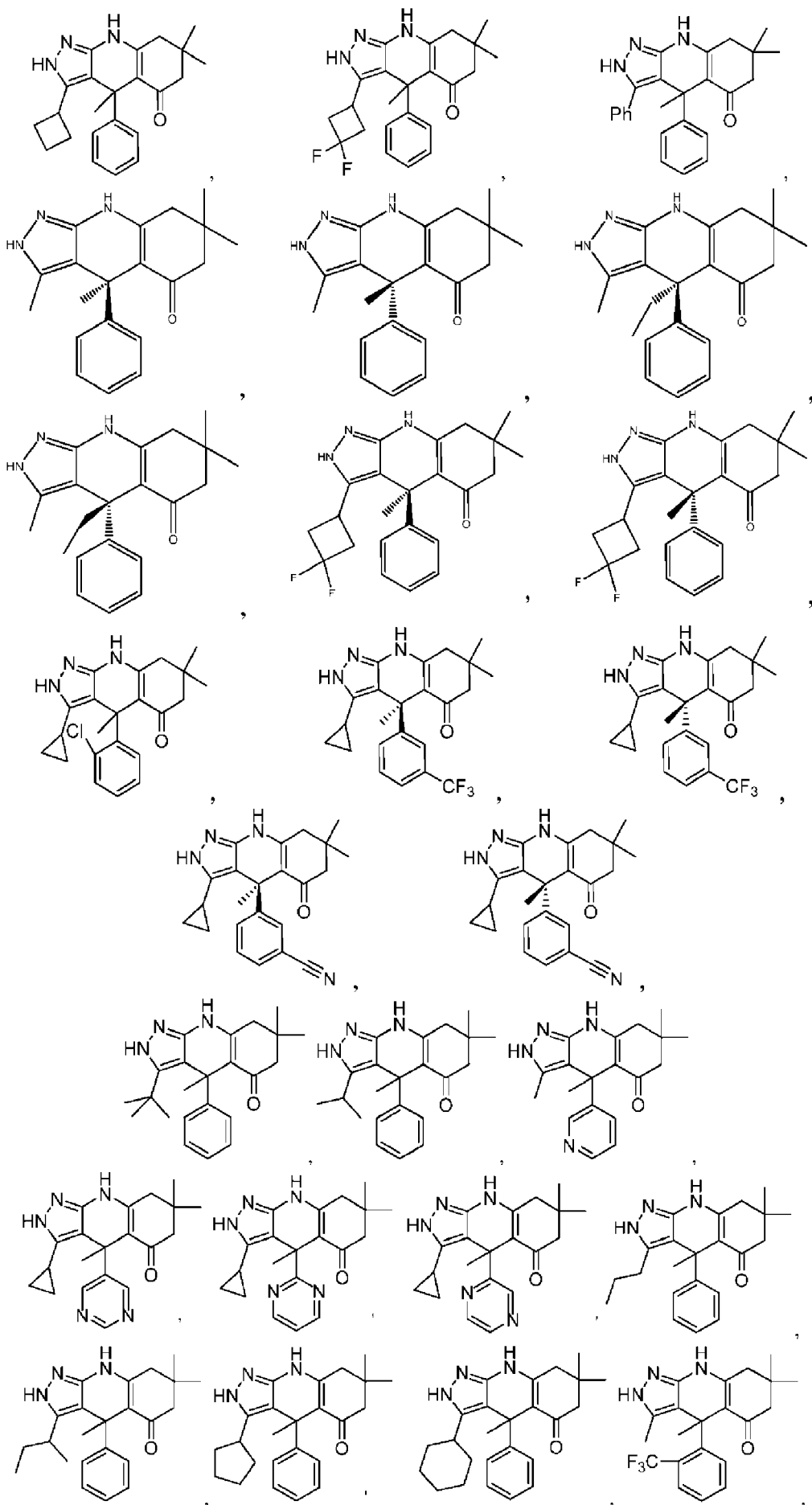


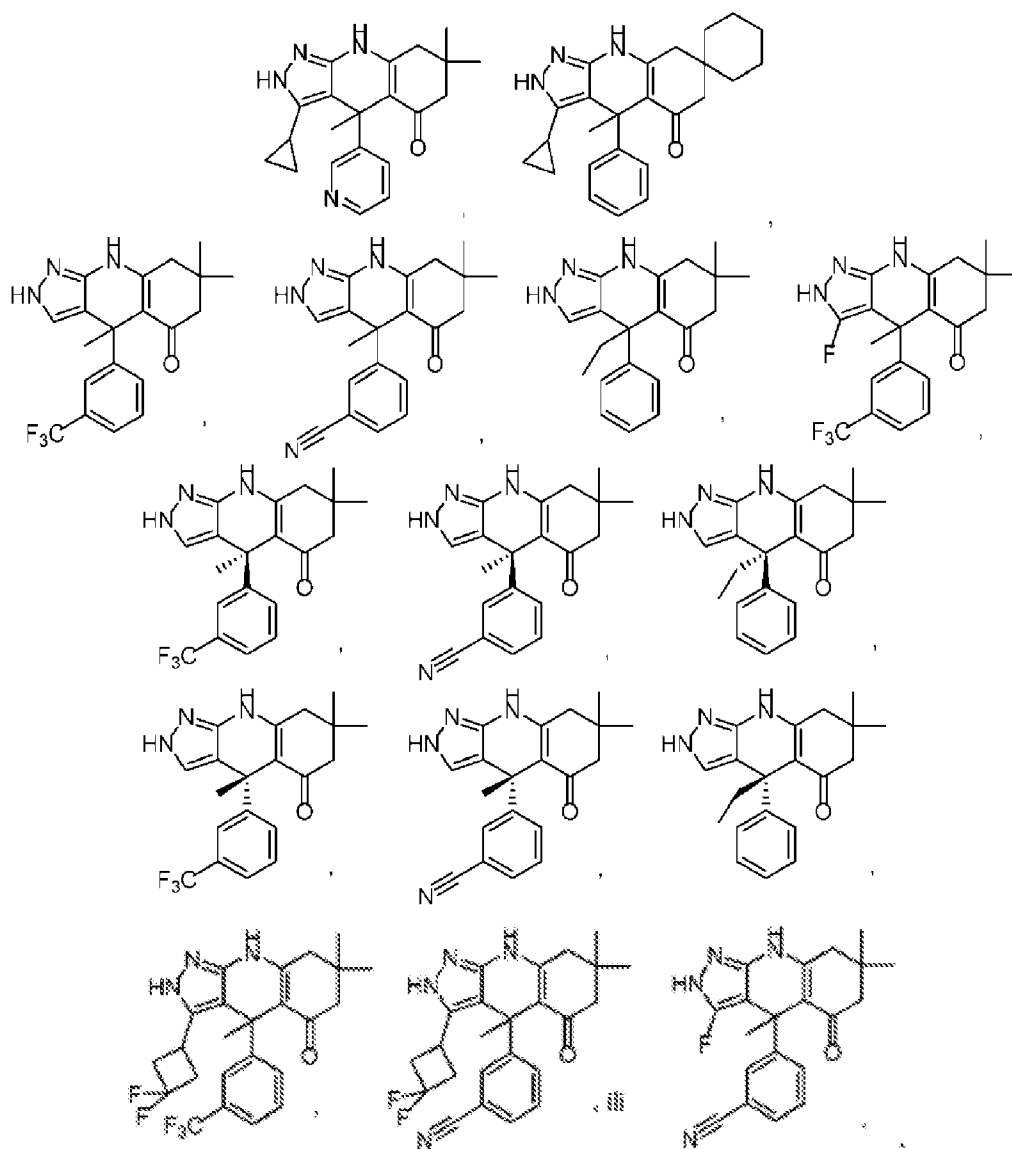
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što spoj ima formulu:









ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

16. Pripravak naznačen time što sadrži jedan ili više spojeva iz bilo kojeg od zahtjeva 1-14, ili jednu ili više njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, te jednu ili više farmaceutski prihvatljivih pomoćnih tvari.
17. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili pripravak prema zahtjevu 16 naznačen time što je za uporabu za inhibiciju glikogen sintaza kinaze 3 (GSK3) ili kazein kinaze 1 (CK1) poželjno pri čemu GSK3 je u stanici; ili poželjno pri čemu CK1 je u stanici; ili poželjno pri čemu CK1 je CK1δ.
18. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili pripravak prema zahtjevu 16 naznačen time što je za uporabu za liječenje poremećaja posredovanog glikogen sintaza kinazom 3 (GSK3) ili kazein kinazom 1 (CK1)-posredovani poremećaj.
19. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 17 ili 18, naznačen time što GSK3 je glikogen sintaza kinaza 3α (GSK3α).
20. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 17 ili 18, naznačen time što GSK3 je glikogen sintaza kinaza 3β (GSK3β).
21. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 18, naznačen time što GSK3-posredovani poremećaj je:
 - poremećaj posredovan glikogen sintaza kinazom 3β (GSK3β); ili
 - neurološka bolest, na primjer, neurodegenerativna bolest, kao što je traumatska ozljeda mozga, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest, frontotemporalna demencija, amiotrofna lateralna skleroza (ALS), progresivna supranuklearna paraliza, ili kortikobazalna degeneracija; ili
 - psihijatrijski poremećaj; na primjer, bipolarni poremećaj, shizofrenija, depresija, posttraumatski stresni poremećaj; ili
 - poremećaj raspoloženja; ili
 - dijabetes tipa II.

22. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 18, naznačen time što GSK3-posredovani poremećaj je:
- poremećaj posredovan glikogen sintaza kinazom 3 α (GSK3 α); ili
 - psihijatrijski poremećaj; na primjer, autizam, ili sindrom fragilnog X; ili
 - rak; ili
 - leukemija; ili
 - akutna mijeloidna leukemija; ili
 - gliom ili rak gušterače; ili
 - dijabetes tipa II;
- ili pri čemu CK1 je CK1 δ , poželjno pri čemu CK1 δ -posredovani poremećaj je poremećaj hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje (ADHD).
23. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 18, naznačen time što je GSK3-posredovani poremećaj akutna limfocitna leukemija, kronična mijelocitna leukemija, kronična limfocitna leukemija, ili multipli mijelom.
24. Pripravak naznačen time što sadrži barem jedan spoj prema zahtjevu 15, ili barem jednu njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, te barem jednu farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
25. Spoj prema zahtjevu 15, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili pripravak prema zahtjevu 24 naznačen time što je za uporabu za liječenje poremećaja posredovanog glikogen sintaza kinazom 3 (GSK3) ili poremećaja posredovanog kazein kinazom 1 (CK1)-posredovani poremećaj.
26. Spoj za uporabu, farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu, ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 25, naznačen time što:
- GSK3 je glikogen sintaza kinaza 3 α (GSK3 α); ili
 - GSK3 je glikogen sintaza kinaza 3 β (GSK3 β); ili
 - GSK3-posredovani poremećaj je:
 - poremećaj posredovan glikogen sintaza kinazom 3 β (GSK3 β); ili
 - neurološka bolest, na primjer, neurodegenerativna bolest, kao što je traumatska ozljeda mozga, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Alzheimerova bolest, frontotemporalna demencija, amiotrofna lateralna skleroza (ALS), progresivna supranuklearna paraliza, ili kortikobazalna degeneracija; ili
 - psihijatrijski poremećaj; na primjer, bipolarni poremećaj, shizofrenija, depresija, posttraumatski stresni poremećaj, autizam, ili sindrom fragilnog X; ili
 - poremećaj raspoloženja; ili
 - dijabetes tipa II; ili
 - poremećaj posredovan glikogen sintaza kinazom 3 α (GSK3 α); ili
 - rak; ili
 - leukemija; ili
 - akutna mijeloidna leukemija; ili
 - gliom ili rak gušterače; ili
 - akutna limfocitna leukemija, kronična mijelocitna leukemija, kronična limfocitna leukemija, ili multipli mijelom; ili
- CK1 je CK1 δ , poželjno pri čemu CK1 δ -posredovani poremećaj je poremećaj hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje (ADHD).