



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20160050 T1

HR P20160050 T1

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

(51) MKP:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 12.02.2016.

(21) Broj predmeta: P20160050T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 15.01.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012068803
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.09.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12766636.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.09.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013045407
Datum međunarodne objave: 04.04.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2760878 A1
Datum objave europske prijave patenta: 06.08.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2760878 B1
Datum objave europskog patenta: 28.10.2015.

(31) Broj prve prijave: 102011083725

(32) Datum podnošenja prve prijave:

29.09.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

**Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789
Monheim, DE**

(72) Izumitelji:

Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

Ulrich Bothe, Kavalierstrasse 15, 13187 Berlin, DE

Naomi Barak, Leinestrasse 9-10, 12049 Berlin, DE

Matthias Busemann, Am Waldpark 20, 13467 Berlin, DE

Oliver Martin Fischer, Germaniastrasse 157B, 12099 Berlin, DE

Andrea Rotgeri, Damwildsteig 21, 13503 Berlin, DE

**Isabella Gashaw, c/o Bayer Healthcare LLC Mission Bay Boulevard South
45, San Francisco, 94158-0000 CA, US**

Ingo Hartung, Schillerstrasse 80, 13158 Berlin, DE

Tobias Marquardt, Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal, DE

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

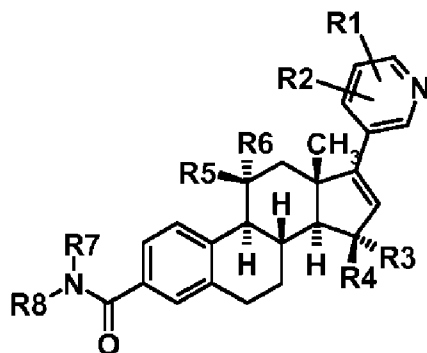
(54) Naziv izuma:

**DERIVATI ESTRA-1,3,5(10),16-TETRAEN-3-KARBOKSAMIDA, POSTUPAK NJIHOVE
PRIPRAVE, FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI IH SADRŽE I NA NJIHOVA UPOTREBA ZA
PROIZVODNJU LIJEKOVA**

HR P20160050 T1

PATENTNI ZAHITJEVI

5 1. Spojevi formule (I)



(I)

naznačeni time da

R1 i R2 neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik, fluor, klor, nitril, trifluorometil, pentafluoroetil, metoksi, etoksi, trifluorometoksi, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, CH_3SO_2- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, karboksil, C_1 - C_4 -alkil, hidroksi, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH-alkil}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ili zamjenu C-H skupine u piridinskom prstenu s dušikovim atomom i

R3 i R4 predstavljaju vodik ili

R3 predstavlja hidroksi, fluor, metoksi ili etoksi i R4 predstavlja vodik ili

R3 predstavlja vodik i R4 predstavlja hidroksi, fluor, metoksi ili etoksi i

R5 i R6 predstavljaju vodik ili

R5 predstavlja fluor, hidroksi, metoksi ili etoksi i R6 predstavlja vodik ili

R5 predstavlja vodik i R6 predstavlja fluor i

R7 predstavlja vodik, C_1 - C_4 -alkil, C_3 - C_6 -cikloalkil, ciklopropilmetil, trifluorometil ili 2,2,2-trifluoroetil i

R8 predstavlja $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{COOH}$ gdje

R^a i R^b neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik, metil, etil ili

R^a i R^b zajedno predstavljaju $-(\text{CH}_2)_n-$ gdje $n = 2, 3, 4$ ili 5 , gdje do 4 vodikova atoma iz CH_2 skupina može biti zamijenjeno s atomima fluora ili

R^a i R^b zajedno predstavljaju $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ili

R^a predstavlja vodik, metil ili etil i R^b zajedno s R^7 predstavlja $-(\text{CH}_2)_n-$ gdje $n = 1, 2, 3, 4$, gdje do 4 vodikova atoma iz CH_2 skupina može biti zamijenjeno s atomima fluora ili

R^a zajedno s R^7 predstavlja $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ i R^b predstavlja vodik, metil ili etil ili

predstavlja $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{CR}^e\text{R}^f-\text{COOH}$ gdje

$\text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^f$ predstavljaju vodik ili

R^c, R^d neovisno jedan od drugoga predstavljaju metil, etil ili zajedno predstavljaju $-(\text{CH}_2)_n-$ gdje $n = 2, 3, 4, 5$ ili $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ i R^e, R^f predstavljaju vodik ili

R^c, R^d predstavljaju vodik i R^e, R^f neovisno jedan od drugoga predstavljaju metil, etil ili zajedno predstavljaju $-(\text{CH}_2)_n-$ gdje $n = 2, 3, 4, 5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ili $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ili

R^c predstavlja metil, etil, trifluorometil i R^d, R^e i R^f predstavljaju vodik ili

R^c, R^d i R^f predstavljaju vodik i R^e predstavlja metil, etil, trifluorometil, hidroksi ili metoksi ili

R^c i R^e zajedno predstavljaju $-(\text{CH}_2)_n-$ gdje $n = 1, 2, 3$ ili 4 i R^d i R^f predstavljaju vodik ili

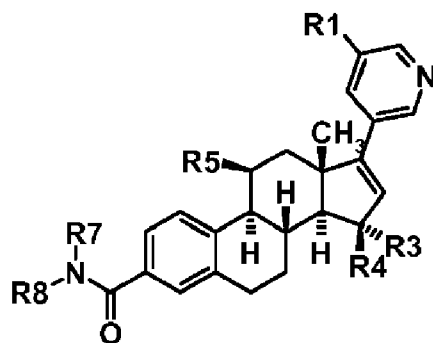
predstavlja $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^g-\text{COOH}$ gdje

R^g predstavlja vodik ili

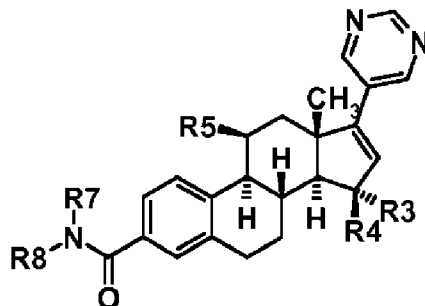
R^g i R^7 zajedno predstavljaju $-\text{CH}_2-$ ili $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

i njihove soli, solvati i solvati soli.

2. Spojevi prema zahtjevu 1 prema formuli (II) i formuli (III)



(II)



(III)

naznačeni time da

R1 predstavlja vodik, fluor, klor, nitril, metoksi, etoksi, trifluorometoksi, metil, etil, trifluorometil, $-(C=O)CH_3$ i

R3 i R4 predstavljaju vodik ili

R3 predstavlja hidroksi i R4 predstavlja vodik ili

R3 predstavlja vodik i R4 predstavlja hidroksi i

R5 predstavlja vodik ili fluor i

R7 predstavlja vodik ili C_1 - C_4 -alkil i

R8 predstavlja $-CR^aR^b-COOH$ gdje

R^a i R^b neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik, metil ili etil ili

R^a i R^b zajedno predstavljaju $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 2, 3, 4$ ili 5 ili

R^a predstavlja vodik i R^b zajedno s R7 predstavlja $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 3$ ili 4 ili

predstavlja $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ gdje

R^c, R^d, R^e, R^f predstavljaju vodik ili

R^c, R^d predstavljaju vodik i R^e, R^f neovisno jedan od drugoga predstavljaju metil, etil ili zajedno predstavljaju -

$(CH_2)_n-$ gdje $n = 2, 3, 4, 5$ ili $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ ili

R^c predstavlja metil ili etil i R^d, R^e i R^f predstavljaju vodik ili

R^c i R^e zajedno predstavljaju $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 1, 2, 3$ ili 4 i R^d i R^f predstavljaju vodik ili

predstavlja $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ gdje

R^g predstavlja vodik ili

R^g i R7 zajedno predstavljaju $-CH_2CH_2-$

i njihove soli, solvati i solvati soli.

3. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2 prema formuli (II) i formuli (III), **naznačeni time da**

R1 predstavlja vodik, fluor, klor, nitril, metoksi, trifluorometil i

R3 i R4 predstavljaju vodik ili

R3 predstavlja hidroksi i R4 predstavlja vodik ili

R3 predstavlja vodik i R4 predstavlja hidroksi i

R5 predstavlja vodik ili fluor i

R7 predstavlja vodik, metil ili etil i

R8 predstavlja $-CR^aR^b-COOH$ gdje

R^a i R^b neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik, metil ili etil ili

R^a predstavlja vodik i R^b zajedno s R7 predstavlja $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 3$ ili 4 ili

predstavlja $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ gdje

R^c, R^d, R^e, R^f predstavljaju vodik ili

R^c, R^d predstavljaju vodik i R^e, R^f neovisno jedan od drugoga predstavljaju metil ili etil ili zajedno predstavljaju -

$(CH_2)_n-$ gdje $n = 2, 4, 5$ ili predstavljaju $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ ili

R^c predstavlja metil i R^d, R^e i R^f predstavljaju vodik ili

R^c i R^e zajedno predstavljaju $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 3$ ili 4 i R^d i R^f predstavljaju vodik ili predstavlja $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ gdje R^g predstavlja vodik ili R^g i R^7 zajedno predstavljaju $-CH_2CH_2-$ i njihove soli, solvati i solvati soli.

- 5 4. Spojevi prema zahtjevu 1, 2 ili 3 prema formuli (II) i formuli (III), **naznačeni time** da
 R1 predstavlja vodik, fluor, metoksi, trifluorometil i
 R3 i R4 predstavljaju vodik ili
 R3 predstavlja hidroksi i R4 predstavlja vodik ili
 R3 predstavlja vodik i R4 predstavlja hidroksi i
 10 R5 predstavlja vodik ili fluor i
 R7 predstavlja vodik ili metil i
 R8 predstavlja $-CR^aR^b-COOH$ gdje
 R^a i R^b neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik ili metil ili
 R^a predstavlja vodik i R^b zajedno s R7 predstavlja $-(CH_2)_3-$ ili
 15 predstavlja $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ gdje
 R^c , R^d , R^e , R^f predstavljaju vodik ili
 R^c i R^d predstavljaju vodik i R^e i R^f predstavljaju metil ili zajedno predstavljaju $-(CH_2)_n-$ gdje $n = 2$ ili 4 ili
 predstavljaju $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ ili
 R^c predstavlja metil i R^d , R^e i R^f predstavljaju vodik ili
 20 R^c i R^e zajedno predstavljaju $-(CH_2)_3-$ i R^d i R^f predstavljaju vodik ili
 predstavlja $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ gdje
 R^g predstavlja vodik ili
 R^g i R7 predstavljaju $-CH_2CH_2-$
 i njihove soli, solvati i solvati soli.
- 25 5. Spojevi prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 **naznačeni time** da imaju sljedeće nazive:
 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-
 karboksilna kiselina
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-N-metil-β-alanin
 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)metil]ciklopropan-1-karboksilna
 30 kiselina
 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)metil]ciklopentan-1-karboksilna
 kiselina
 3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)-2,2-dimetilpropionska kiselina
 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)piperidin-4-karboksilna kiselina
 35 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-2-metilalanin
 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)glicin
 (1R*, 2S*)-2-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)ciklopentan-1-karboksilna
 40 kiselina
 (S)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 (R)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 3-([17-(5-metoksipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)-2,2-dimetilpropionska kiselina
 N-([17-(5-metoksipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 45 N-([17-(5-metoksipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-N-metil-β-alanin
 N-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 4-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 N-metil-N-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 2,2-dimetil-3-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)propionska kiselina
 50 N-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 N-metil-N-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-1-prolin
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-D-prolin
 4-([1β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 55 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)-15α-hidroksiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-N-metil-β-alanin
 N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)-15β-hidroksiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-N-metil-β-alanin
 N-metil-N-([17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 N-metil-N-([17-(3-piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)-β-alanin
 4-([17-(5-metoksipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]karbonil)amino)butanska kiselina
 60 i njihove soli, solvati i solvati soli.
6. Spojevi prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 4 ili 5 **naznačeni time** da su za liječenje i/ili prevenciju bolesti.

7. Uporaba spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 4 ili 5 **naznačena time** da je za pripravu lijeka za liječenje i/ili prevenciju bolesti.
8. Spojevi prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 4 ili 5 **naznačeni time** da su za liječenje i/ili sprječavanje endometrioze, mioma maternice, poremećaja krvarenja maternice, dismenoreje, karcinoma prostate, hiperplazije prostate, akni, seboreje, gubitka kose, prerane spolne zrelosti, sindroma policističnih jajnika, raka dojke, raka pluća, karcinoma endometrija, karcinoma bubrežnih stanica, karcinoma mokraćnog mjehura, ne-Hodgkinovog limfoma, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPD), pretilosti ili upalne boli.
9. Lijek **naznačen time** da sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 4 ili 5 u kombinaciji s jednim ili više dodatnih aktivnih spojeva, naročito sa selektivnim modulatorima receptora estrogena (SMRM), antagonistima receptora estrogena (ER), inhibitorima aromataze, inhibitorima 17β HSD1, inhibitorima steroidne sulfataze (STS), agonistima i antagonistima GnRH, antagonistima kisseptin receptora (KISSR), selektivnim modulatorima receptora androgena (SARM), androgenima, inhibitorima 5α -reduktaze, selektivnim modulatorima receptora progesterona (SPRM), gestagenima, antigestagenima, oralnim kontraceptivima, inhibitorima mitogenom aktiviranih protein-kinaza (MAP) i inhibitorima MAP kinaza kinaza (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibitorima protein kinaza B (PKB $\alpha/\beta/\gamma$; Akt1/2/3), inhibitorima fosfoinozimid 3-kinaze (PI3K), inhibitorima kinaze ovisne o ciklinima (CDK1/2), inhibitorima hipoksijom induciranih signalnog puta (inhibitori HIF1alfa, aktivatori prolil hidrosilaza), inhibitorima histonske deacetilaze (HDAC), antagonistima prostaglandin F receptora (FP) (PTGFR) i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID).