



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241065 T1

HR P20241065 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241065T

(22) Datum podnošenja: 28.10.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2019058297
Datum podnošenja međunarodne prijave: 28.10.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19817827.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 28.10.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020092208
Datum međunarodne objave: 07.05.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3873904 A1
Datum objave europske prijave patenta: 08.09.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3873904 B1
Datum objave europskog patenta: 10.07.2024.

(31) Broj prve prijave: 201862752278 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 29.10.2018. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

MyoKardia, Inc., 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, US
Mark Grillo, 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, US
Brian Kane, 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, US
Johan Oslob, 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, US
Min Zhong, 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, US
Fabienne Thompson, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR

(74) Zastupnik:

Vukmir i suradnici odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

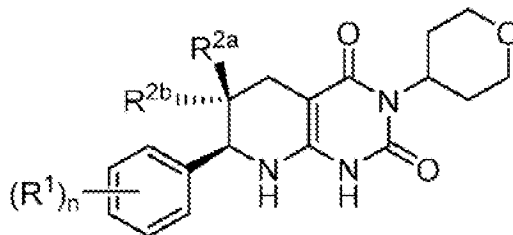
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI BICIKLIČKOG PIRIMIDINDIONA SUPSTITUIRANI TETRAHIDROPIRANOM (THP)

HR P20241065 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

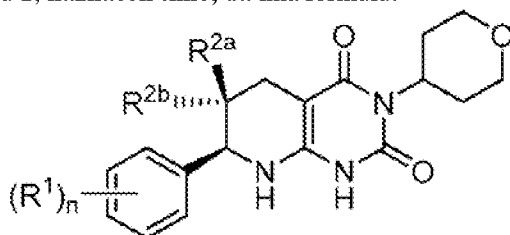
1. Spoj, **naznačen time, da** ima formulu:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, u kojoj
donji indeks n je 1 ili 2;

svaki R¹ je član odabran iz skupine koju čine fluoro, kloro, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ haloalkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkoksi, opcionalno supstituirani C₁-C₄ haloalkoksi, i opcionalno supstituirani C₂-C₄ alkinil; pri čemu najmanje jedan R¹ je fluoro; i
jedan od R²ᵃ i R²ᵇ je fluoro a drugi od R²ᵃ i R²ᵇ je H.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** ima formulu:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, u kojoj
donji indeks n je 1 ili 2;

svaki R¹ je član odabran iz skupine koju čine fluoro, kloro, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, C₁-C₄ alkoksi, C₁-C₄ haloalkoksi, i C₂-C₄ alkinil; pri čemu najmanje jedan R¹ je fluoro; i
jedan od R²ᵃ i R²ᵇ je fluoro a drugi od R²ᵃ i R²ᵇ je H.

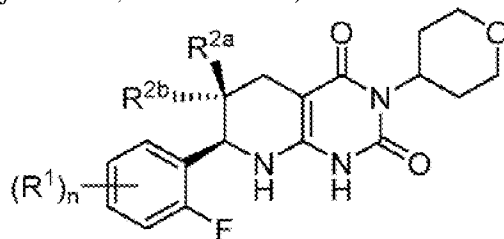
3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da** R²ᵃ je fluoro i R²ᵇ je H, ili time, da R²ᵃ je H i R²ᵇ je fluoro.

4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da**:

- (a) R²ᵃ je fluoro, i n je 1; ili
(b) R²ᵃ je fluoro, i n je 2; ili
(c) R²ᵇ je fluoro, i n je 1; ili
(d) R²ᵃ je fluoro, i n je 2.

5. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da** n je 1.

6. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** ima formulu:

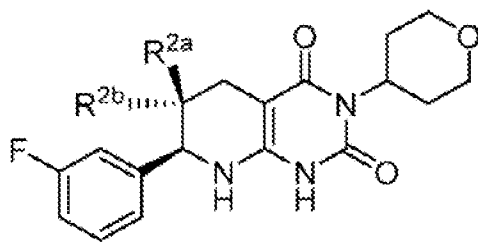


(Ia),

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje donji indeks n je 1; i

R¹ je član neovisno odabran iz skupine koju čine fluoro, kloro, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ haloalkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkoksi, opcionalno supstituirani C₁-C₄ haloalkoksi, i opcionalno supstituirani C₂-C₄ alkinil; i
jedan od R²ᵃ i R²ᵇ je fluoro a drugi od R²ᵃ i R²ᵇ je H.

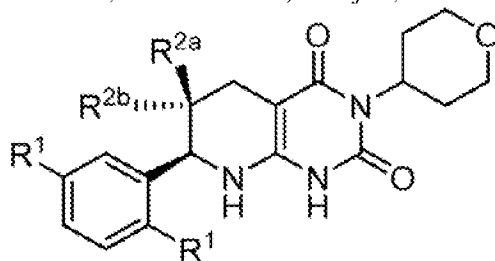
7. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, da** n je 1, i ima formulu:



(Ib)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

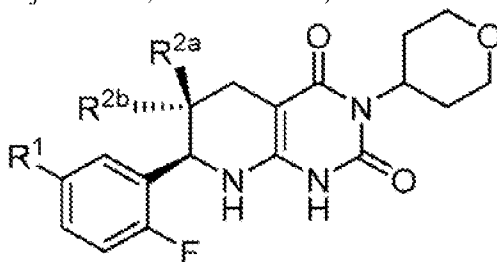
8. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da n je 2, jedan R¹ je fluoro a drugi može biti odabran iz skupine koju čine fluoro, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkoksi, i opcionalno supstituirani C₂-C₄ alkinil.
9. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da n je 2, i ima formulu:



(Ic)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

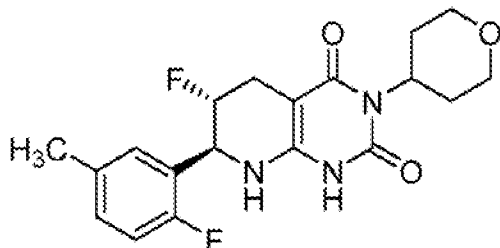
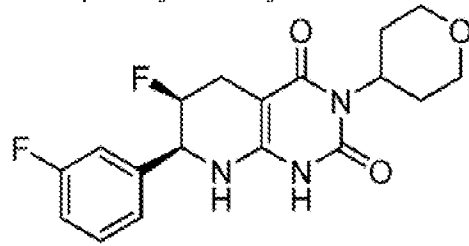
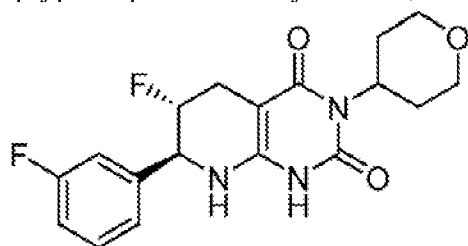
10. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da ima formulu:



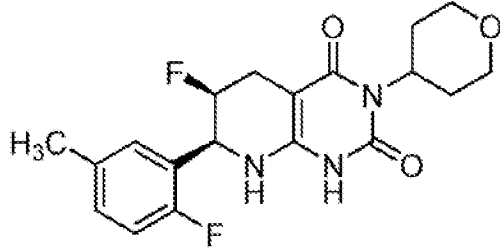
(Id).

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, gdje R¹ može biti odabran iz skupine koju čine fluoro, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkil, opcionalno supstituirani C₁-C₄ alkoksi, i opcionalno supstituirani C₂-C₄ alkinil.

11. Spoj prema patentnom zahtjevu **6** ili **10**, **naznačen time**, da R¹ je hidroksialkil; poželjno time, da R¹ je hidroksimetil.
12. Spoj prema patentnom zahtjevu **1-4**, **8** ili **9**, **naznačen time**, da jedan R¹ je fluoro a drugi R¹ je hidroksialkil; poželjno time, da jedan R¹ je fluoro a drugi R¹ je hidroksimetil.
13. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da se bira iz skupine koja se sastoji od:

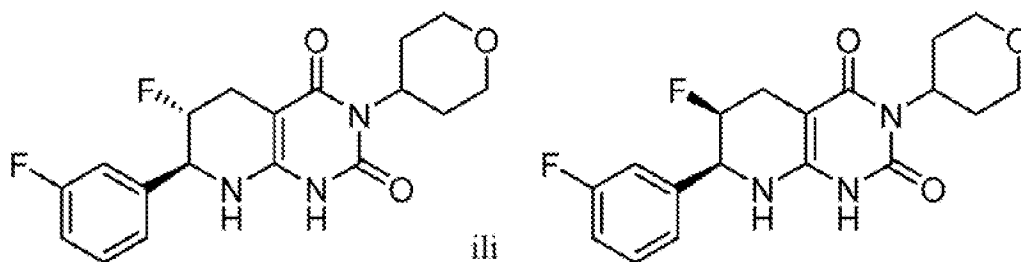


i.

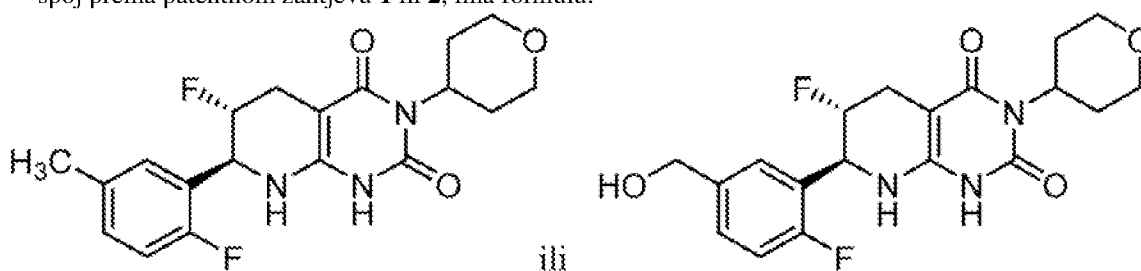


ili farmaceutski prihvatljiva sol bilo kojega od prethodnih.

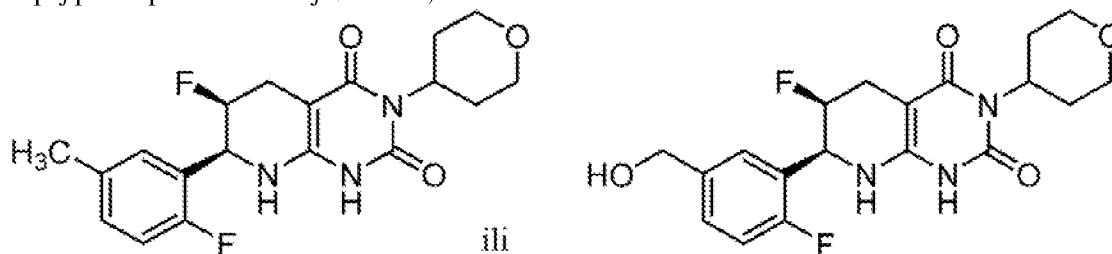
14. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da ima formulu:



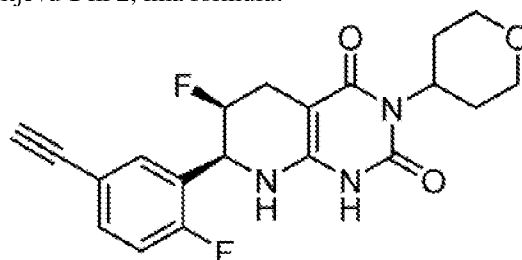
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili time, da spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, ima formulu:



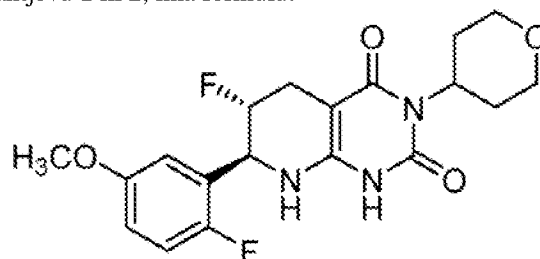
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili time, da spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, ima formulu:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili time, da spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, ima formulu:

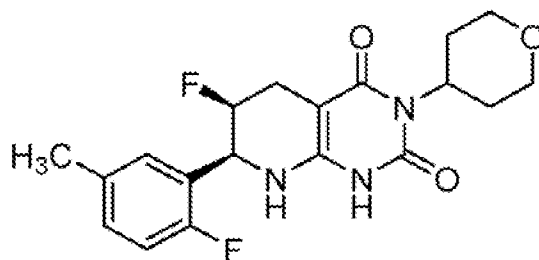


ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili time, da spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, ima formulu:



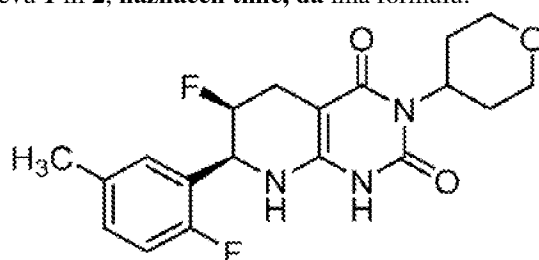
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da ima formulu:



ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol.

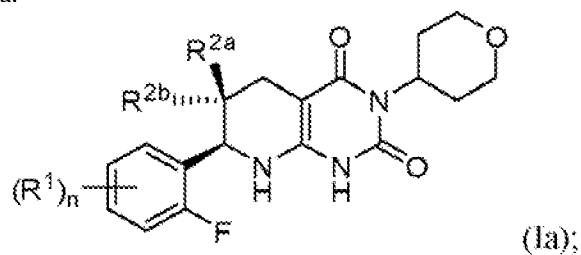
16. Spoj prema patentnom zahtjevu **1** ili **2**, **naznačen time**, da ima formulu:



17. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol opcionalno, i farmaceutske prihvatljivo pomoćno sredstvo.

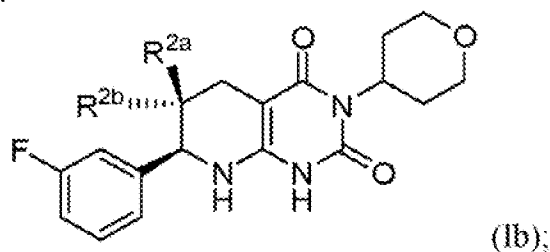
18. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu **17**, **naznačen time**, da:

- a) spoj ima formulu Ia:



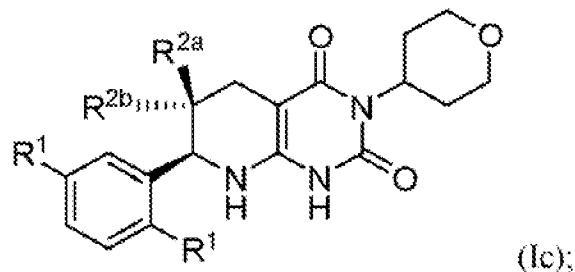
ili

- b) spoj ima formulu Ib:



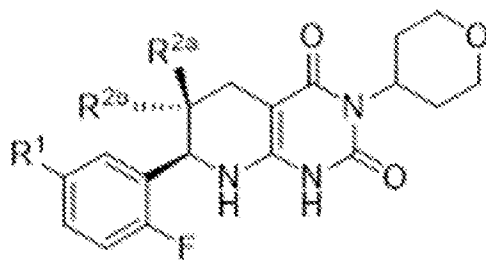
ili

- c) spoj ima formulu Ic:



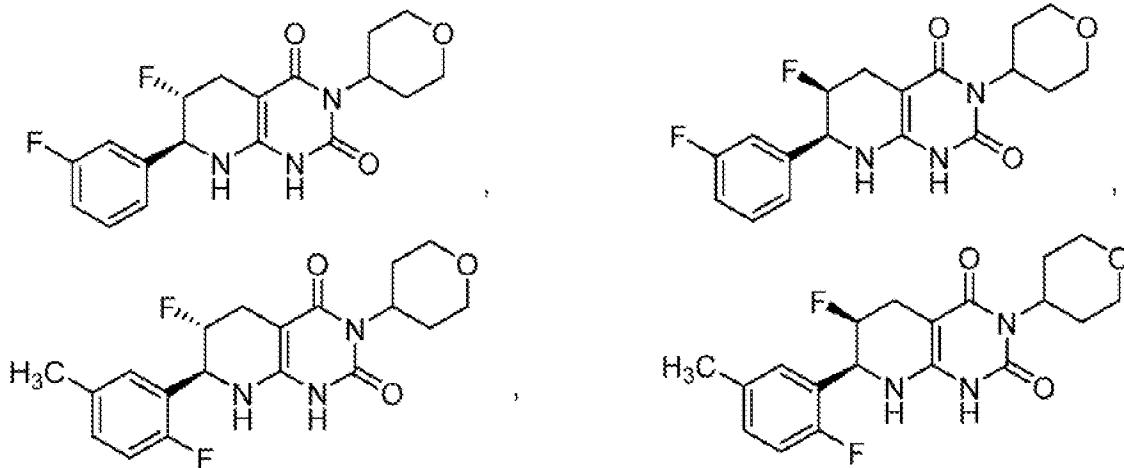
ili

- d) spoj ima formulu Id:

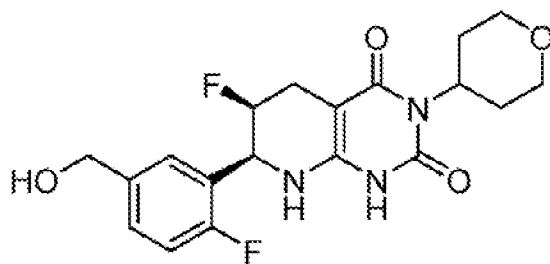


(Id).

19. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu **17**, **naznačen time**, da se spoj bira iz skupine koja se sastoji od:



5 i



20. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da je za uporabu u postupku za liječenje bolesti ili poremećaja odabranog iz skupine koju čine zatajenje srca sa sačuvanom ejekcijskom frakcijom, ishemijska srčana bolest, angina pectoris, i restriktivna kardiomiopatija, pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu kojemu je to potrebno učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

21. Polimorf Oblika 1 od (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona, **naznačen time**, da posjeduje najmanje jedan od sljedećih:

- uzorak rendgenske difrakcije na prahu koji ima dva ili više maksimuma izraženih u stupnjevima 2-theta $\pm 0,2^\circ$ i odabranih od 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, 21,2, 22,5, 23,2, 25,5, 26,4, 28,2, 29,5, 31,5, 32,9, 34,3, 35,5, i 38,8 stupnjeva;
- DSC termogram koji pokazuje endoterme na otprilike 226,05 °C, na otprilike 302,47 °C, i na otprilike 310,13 °C; ili
- rendgensku kristalnu strukturu uglavnom istu kao na Slici 4.

22. Polimorf prema patentnom zahtjevu **21**:

- naznačen time**, da posjeduje uzorak rendgenske difrakcije na prahu koji ima tri ili više maksimuma izraženih u stupnjevima 2-theta $\pm 0,2^\circ$ i odabranih od 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, 21,2, 22,5, 23,2, 25,5, 26,4, 28,2, 29,5, 31,5, 32,9, 34,3, 35,5, i 38,8 stupnjeva; ili
- naznačen time**, da posjeduje uzorak rendgenske difrakcije na prahu koji ima četiri ili više maksimuma izraženih u stupnjevima 2-theta $\pm 0,2^\circ$ i odabranih od 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, 21,2, 22,5, 23,2, 25,5, 26,4, 28,2, 29,5, 31,5, 32,9, 34,3, 35,5, i 38,8 stupnjeva; ili
- naznačen time**, da posjeduje rendgensku difrakciju na prahu koja ima maksimume izražene u stupnjevima 2-theta $\pm 0,2^\circ$ na svakom od 11,3, 12,4, i 13,3 stupnja; ili
- naznačen time**, da posjeduje rendgensku difrakciju na prahu koja ima maksimume izražene u stupnjevima 2-theta $\pm 0,2^\circ$ na svakom od 11,3, 12,4, 13,3, 16,5, 17,3, 19,3, 20,4, i 29,5 stupnjeva; ili
- naznačen time**, da posjeduje početke taljenja na otprilike 221,51 °C, na otprilike 299,53 °C, i na otprilike 308,81 °C; ili

f) naznačen time, da polimorf posjeduje uzorak rendgenske difrakcije na prahu uglavnom isti kao što je na Slici 1A.

23. Polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21** ili **22**, **naznačen time**, da je polimorf Oblika 1 uglavnom oslobođen od ostalih oblika od (6S,7S)-6-fluoro-7-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona.

24. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**, i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo.

25. Pripravak prema patentnom zahtjevu **24**, **naznačen time**, da je omjer količine polimorfa Oblika 1 prema zbroju količina od ostalih oblika, jednak ili veći od:

- a) 80:20;
- b) 90:10;
- c) 95:5;
- d) 97:3;
- e) 98:2; ili
- f) 99:1.

26. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, **naznačen time**, da je za uporabu u postupku za liječenje hipertrofične kardiomiopatije (HCM), ili srčanog poremećaja koji ima patofiziološka svojstva od HCM, pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu kojemu je to potrebno učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; polimorfa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**.

27. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, koji je za uporabu u postupku za liječenje bolesti ili poremećaja **naznačenog time**, da se radi o hipertrofiji lijevog ventrikula uslijed prekomjernog volumena ili tlaka, gdje se spomenuta bolest ili poremećaj bira iz skupine koju čine kronična mitralna regurgitacija, kronična stenoza aorte, i kronična sistemska hipertenzija; zajedno s terapijama koje imaju za cilj da popravljaju ili ublažavaju primarni uzrok prekomjernog volumena ili tlaka, uključujući popravak/zamjenu zaliska ili efektivnu antihipertenzijsku terapiju, pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu kojemu je to potrebno učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; polimorfa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**.

28. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, **naznačen time**, da je za uporabu u postupku za liječenje hipertrofične kardiomiopatije (HCM), ili srčanog poremećaja koji ima patofiziološka svojstva povezana s HCM, pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu kojemu je to potrebno učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli; polimorfa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**; ili farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, u kombinaciji s terapijama koje usporavaju progresiju zatajenja srca pomoću silazne regulacije neurohormonalne stimulacije srca i pokušavaju spriječiti srčano remodeliranje; terapijama koje poboljšavaju srčane funkcije pomoću stimuliranja srčanih kontrakcija; i/ili terapijama koje smanjuju predopterećenje i naknadno radno opterećenje srca.

29. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **17-19**, polimorf prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**, ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, **naznačen time**, da je za uporabu u postupku za liječenje srčane bolesti ili srčanog poremećaja, pri čemu postupak obuhvaća davanje pojedincu kojemu je to potrebno učinkovite količine spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **1-16**, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **17-19**, polimorfa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **21-23**, ili farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **24** ili **25**, pri čemu se srčana bolest ili srčani poremećaj bira iz skupine koju čine:

- a) dijasolička disfunkcija, hipertrofična kardiomiopatija, nHCM, oHCM, zatajenje srca, HFpEF, HFmREF, bolest zalistaka, stenoza aorte, hipertrofija lijevog ventrikula, restriktivna kardiomiopatija, upalna kardiomiopatija, Loefflerov endokarditis, endomiokardijalna fibroza, infiltracijska kardiomiopatija, hemokromatoza, Fabryjeva bolest, bolest skladištenja glikogena, kongenitalna srčana bolest, tetralogija Fallot, hipertrofija lijevog ventrikula, angina pectoris, uporna angina pectoris, i Chagasova bolest; ili
- b) nHCM, oHCM, HFpEF, HFmREF, stenoza aorte, Loefflerov endokarditis, endomiokardijalna fibroza, infiltracijska kardiomiopatija, hemokromatoza, Fabryjeva bolest, bolest skladištenja glikogena, tetralogija Fallot, angina pectoris, uporna angina pectoris, i Chagasova bolest.

30. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu **29**, **naznačen time**, da se spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak:

- a) primjenjuje kao monoterapija; ili

b) primjenjuje kao kombinirana terapija, pri čemu se daje dodatno terapijsko sredstvo.

31. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu **30, naznačen time, da** se dodatno terapijsko sredstvo bira iz skupine koju čine beta adrenergičko sredstvo za blokiranje (beta blokator), inhibitor sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), neprilizin inhibitor receptora angiotenzina (ARNI), antagonist mineralokortikoidnog receptora (MRA), lijek za snižavanje kolesterola, inhibitor neutralne endopeptidaze (NEPi), pozitivno inotropno sredstvo, kalij, magnezij, inhibitor proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (PCSK9), vazodilator, diuretik, lijek protiv aritmije, antikoagulant, antitrombotsko sredstvo, sredstvo protiv ugrušaka, inhibitor natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2), ili bilo koja njihova kombinacija.

32. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu **31, naznačen time, da:**

a) blokator receptora angiotenzina II (ARB) se bira iz skupine koju čine A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, kandesartan, kandesartan cileksetil, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, elisartan, EMD-66397, EMD-73495, eprosartan, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, GA-0056, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, irbesartan, izoteolin, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, losartan, LR-B/057, L-158809, L-158978, L-159282, L-159874, L-161177, L-162154, L-163017, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, LR-B/081, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, LY-235656, LY-301875, ME-3221, olmesartan, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, saralazin acetat, S-8307, S-8308, SC-52458, saprisartan, saralazin, sarnezin, SL-91.0102, tazosartan, telmisartan, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, valsartan, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, i zolasartan;

b) ARNI se bira iz skupine koju čine sakubitril, valsartan, ili kombinacija sakubitrila i valsartana (sakubitril/valsartan); ili

c) SGLT2 se bira iz skupine koju čine empagliflozin, dapagliflozin, i sotagliflozin.

33. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu **30, naznačen time, da** dodatno terapijsko sredstvo poboljšava kardiovaskularna stanja kod pojedinca.

34. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, polimorf, ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva **30, 31, i 33, naznačen time, da** se dodatno terapijsko sredstvo bira iz skupine koju čine beta blokator, diuretik, inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), blokator kalcijevih kanala, blokator receptora angiotenzina II, antagonist receptora mineralokortikoida, ARNI, RAAS inhibitor, lijek protiv aritmije, i SGLT2 inhibitor.