



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240666 T1

HR P20240666 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.08.2024.

(21) Broj predmeta: P20240666T

(22) Datum podnošenja: 15.06.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20200207.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 15.06.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3782996 A1
Datum objave europske prijave patenta: 24.02.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3782996 B1
Datum objave europskog patenta: 10.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 201562175510 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 15.06.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 16810994.0 15.6.2016.

(73) Nositelj patenta:

**GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, GSK Medicines
Research Centre, Gunnels Wood Road, SG1 2NY Stevenage, GB
Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, CB4 0QA
Cambridge, GB**

(72) Izumitelji:

**Jeffrey K Kerns, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406, US
James Francis Callahan, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of
Prussia, PA 19406, US
Hongxing Yan, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406, US
Thomas Daniel Heightman, Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science
Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire, GB
Charlotte Mary Griffiths-Jones, Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge
Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire, GB
Alison Jo-anne Woolford, Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science
Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire, GB
Tindy Li, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, US
Ami Lakdawala Shah, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia,
PA 19406, US
Roderick S. Davis, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406, US
David Norton, Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton
Road, Cambridge, Cambridgeshire, GB
Nicole Cathleen Goodwin, GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of
Prussia, PA 19406, US
Yun Jin, GlaxoSmithKline (China) R&D Co. Ltd., Building 3 898 Halei Road,
Zhangjiang Hi-Tech Park, 201203 Shanghai, CN
Paris L. Hamilton, 826 Allison Circle, Anderson, SC 29625, US
Jeffrey Charles Boehm, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, US**

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., Baruna Trenka 7, Zagreb

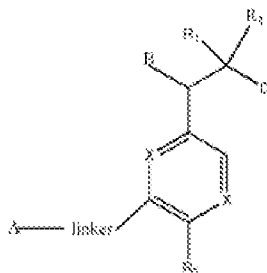
(54) Naziv izuma:

NRF2 REGULATORI

HR P20240666 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kombinacija koja sadrži spoj formule (I)



(I)

pri čemu,

B je benzotriazolil, fenil, triazolopiridinil ili $-(CH_2)_2$ triazolil od kojih je svaki nesupstituiran ili supstituiran s 1, 2, ili 3 supstituenta neovisno odabrana između -C 1-3alkila,

-O-C1-3alkil, CN, $-(CH_2)_2$ -O- $-(CH_2)_2$ -OR₄ i halo;

D je -C(O)OH, -C(O)NHSO₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₃, 5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-2-il, ili tetrazolil;

R₁ je neovisno vodik, C1-3alkil, F, C3-6spirocikloalkil, oksetan, ili dvije R₁ skupine zajedno s ugljikom na koji su vezane tvore ciklopropilnu skupinu;

R₂ je vodik, metil, CF₃, ili halo;

R₄ je vodik ili -C1-3alkil;

veznik je -CH₂-, -CH₂-N(-ciklopropil)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂- ili -N-(CH₃)-CH₂-;

A je tetrahydrobenzoksazepinil, tetrahydro-pirido-oksazepinil, piperidinil, tetrahydrobenzazepinil, fenil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, tetrahidropiropirazinil, imidazopiridinil, piridil, benzimidazolil, tetrahydrobenzodiazepinil, piperidopirimidinil, dioksidotetrahidrotiofenil, tetrahydroimidazodiazepinil, pirolidinil, oksazepan ili morfolinil;

svi su nesupstituirani ili supstituirani s 1, 2, ili 3 supstituenta neovisno odabrana između -C1-3alkila,

C3-6spirocikloalkil, halo, CN, -O-C1-3alkil, -CH₂-O-CH₃, i OH;

i piperidinil je dodatno neovisno supstituiran pirazolilom, -CH₂pirazolilom, ili oksadiazolilom, svaki od kojih može dalje biti neovisno supstituiran s -C1-3alkilom, ili, kada je A piperidinil, izborno je supstituiran s -SO₂R, pri čemu R je -C1-3alkil, fenil ili C3-7cikloalkil;

i oksazepan je dodatno izborno neovisno supstituiran s 1 ili 2 od -C1-3alkila ili -C3-7cikloalkila;

i morfolinil je dodatno izborno supstituiran s fenilom koji sam može biti neovisno supstituiran s C1-3 alkilom ili -O-C1-3 alkilom;

i pirolidinil je dodatno izborno supstituiran s triazolilnom skupinom koja sama može biti supstituirana s -C1-3alkilom;

i imidazolilne, triazolilne, pirazolilne i tetrazolilne skupine dodatno su neovisno izborno supstituirane s -CH₂-C4-7 cikloalkilom, -CH₂-C5-7heterocikloalkilom, -CH₂-azabicykloheptanilom, -CH₂-oksepanom ili -CH₂-azabicykloheksanilom, od kojih su sve, uključujući -CH₂-, dalje neovisno izborno supstituirane s 1 ili 2 od -C1-3 alkila ili F; i

X je neovisno CH ili N;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,

i jedno ili više aktivnih sredstava, za uporabu u liječenju respiratornih i ne-respiratornih poremećaja, uključujući KOPB, astmu, fibrozu, kroničnu astmu, akutnu astmu, plućnu bolest sekundarnu izloženosti okolišu, akutnu infekciju pluća, kroničnu infekciju pluća, a1 antitripsinsku bolest, cističnu fibrozu, autoimune bolesti, dijabetičku nefropatiju, kroničnu bubrežnu bolest, akutnu ozljedu bubrega izazvanu sepsom, akutnu ozljedu bubrega (AKI), bolest bubrega ili kvar uočen tijekom transplantacije bubrega, plućnu arterijsku hipertenziju, aterosklerozu, hipertenziju, zatajenje srca, akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda, popravak miokarda, remodeliranje srca, srčane aritmije, zatajenje srca s očuvanom ejekejskom frakcijom, zastoj srca sa smanjenom ejekejskom frakcijom, dijabetička kardiomiopatija, Parkinsonova bolest (PD), Alzheimerova bolest (AD), Friedreichova ataksija (FA), amiotrofična lateralna skleroza (ALS), multipla skleroza (MS), upalna bolest crijeva, rak debelog crijeva, neovaskularni (suhi) AMO i neovaskularni (mokri) AMO, ozljeda oka, Fuchsova endotelna distrofija rožnice (FECD), uveitis ili druga upalna stanja, nealkoholni steatohepatitis (NASH), bolest jetre izazvana toksinima (npr. bolest jetre izazvana acetaminofenom), virusni hepatitis, ciroza, psorijaza, dermatitis/lokalni učinci zračenja, imunosupresija zbog izloženosti zračenju, preeklampsija, i visinska bolest.

2. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1, naznačena time što je ne-respiratorni poremećaj hipertenzija i jedno ili više dodatnih aktivnih sredstava odabrano između diuretika, inhibitora ACE, blokatora kalcijevih kanala, ili beta blokatora.

3. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1, naznačena time što je ne-respiratorni poremećaj dijabetes i jedno ili više dodatnih aktivnih sredstava odabrano između metformina, meglitinida, sulfoniluree, inhibitora DPP-4, tiazolidindiona, inhibitora alfa-glukozidaze, mimetik amilina, mimetik inkretina ili inzulin.
- 5 4. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačena time što je spoj 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oksazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanska kiselina, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
5. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačena time što je spoj 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oksazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanska kiselina.
- 10 6. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačena time što je spoj 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oksazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpentanska kiselina, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
7. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačena time što je spoj 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oksazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpentanska kiselina (izomer 1), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
- 15 8. Kombinacija za uporabu prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačena time što je spoj 5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oksazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)-2,2-dimetilpentanska kiselina, (izomer 1B), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.