



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

**HR P20171154 T1**

HR P20171154 T1

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

(51) MKP:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 15/16** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.10.2017.

(21) Broj predmeta: P20171154T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 27.07.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014044513  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.06.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14745267.6  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.06.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014210425  
Datum međunarodne objave: 31.12.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3013826 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 04.05.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3013826 B1  
Datum objave europskog patenta: 10.05.2017.

(31) Broj prve prijave: 201361840777 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 28.06.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**AbbVie Inc., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US**  
**Yuchuan Gong, 947 South Darla Court, Waukegan, IL 60085, US**

(72) Izumitelj:

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**KRISTALNI INHIBITORI BROMODOMENE**

HR P20171154 T1

## PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Izolirani kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida, naznačen time da kristalni oblik ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća tri ili više  $2\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži:  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 10 2. Izolirani kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida, prema zahtjevu 1, naznačen time da kristalni oblik ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća slijedeće  $2\theta$  vršne vrijednosti  $\pm 0.2$ :  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $11.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.1^\circ$ ,  $14.1^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $16.4^\circ$ ,  $16.5^\circ$ ,  $16.9^\circ$ ,  $17.8^\circ$ ,  $18.1^\circ$ ,  $18.3^\circ$ ,  $18.9^\circ$ ,  $20.4^\circ$ ,  $21.1^\circ$ ,  $21.6^\circ$ ,  $21.8^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $22.9^\circ$ ,  $23.2^\circ$ ,  $24.4^\circ$ ,  $24.7^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 15 3. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća tri, četiri, pet, ili šest  $2\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
4. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća šest  $2\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 20 5. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća pet  $2\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 25 6. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća četiri  $2\theta$  vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
7. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća tri  $2\theta$  vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  koje su odabrane iz skupine koja sadrži  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 30 8. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća slijedeće  $2\theta$  vršne vrijednosti  $\pm 0.2$ :  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ , i  $15.6^\circ$ .
9. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća slijedeće  $2\theta$  vršne vrijednosti  $\pm 0.2$ :  $22.1^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $26.3^\circ$ ,  $27.0^\circ$ , i  $27.3^\circ$ .
- 35 10. Kristalni oblik prema zahtjevu 2 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  kod  $2\theta$  položaja  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.1^\circ$ ,  $14.1^\circ$ ,  $16.4^\circ$ ,  $16.5^\circ$ ,  $16.9^\circ$ ,  $17.8^\circ$ ,  $18.1^\circ$ ,  $18.3^\circ$ , i  $18.9^\circ$ .
11. Kristalni oblik prema zahtjevu 2 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  kod  $2\theta$  položaja  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.1^\circ$ ,  $14.1^\circ$ ,  $18.1^\circ$ , i  $18.9^\circ$ .
- 40 12. Kristalni oblik prema zahtjevu 2 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  kod  $2\theta$  položaja  $6.2^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.1^\circ$ , i  $18.1^\circ$ .
13. Kristalni oblik prema zahtjevu 2 naznačen time da ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća vršne vrijednosti  $\pm 0.2$  kod  $2\theta$  položaja  $9.0^\circ$ ,  $12.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.1^\circ$ , i  $18.1^\circ$ .
14. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima diferencijalni skenirajući kalorimetrijski termogram koji sadrži endotermu između  $240$  i  $242^\circ\text{C}$ .
- 45 15. Kristalni oblik prema zahtjevu 1 naznačen time da ima diferencijalni skenirajući kalorimetrijski termogram koji sadrži endotermu kod približno  $241^\circ\text{C}$ .
16. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži izolirani kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1, te barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 50 17. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač naznačen time da je za uporabu u postupku liječenja karcinoma kod subjekta koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 55 18. Farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 17 naznačen time da se rak bira iz skupine koju čine: akustični neurom, akutna leukemija, akutna limfocitna leukemija, akutna mijelocitna leukemija (monocitna, mijeloblastična, adenokarcinom, angiosarkom, astrocitom, mijelomonocitna i promijelocitna), akutna leukemija t-stanica, karcinom bazalnih stanica, karcinom žučnih kanala, rak mokraćnog mjehura, rak mozga, rak dojke, bronhogeni karcinom, rak grlića maternice, hondrosarkom, kordom, koriokarcinom, kronična leukemija, kronična limfocitna leukemija, kronična mijelocitna (granulocitna) leukemija, kronična mijelogeno leukemija, rak debelog crijeva, rak debelog

60

crijeva, kraniofaringiom, cistadenokarcinom, difuzni limfom velikih B-stanica, disproliferativne promjene (displazije i metaplazije), embrionalni karcinom, rak endometrija, endotelni sarkom, ependimom, karcinom epitela, eritroleukemija, rak jednjaka, rak dojke pozitivan na estrogenske receptore, esencijalna trombocitemija, Ewingov tumor, fibrosarkom, folikularni limfom, rak testisa zametnih stanica, gliom, glioblastom, gliosarkom, bolest teških lanaca, hemangioblastom, hepatom, hepatocelularni rak, hormonski neosjetljivi rak prostate, leiomiosarkom, leukemija, liposarkom, rak pluća, limfagioendotelni sarkom, limfangiosarkom, limfoblastična leukemija, limfom (Hodgkinov i ne-Hodgkinov), malignosti i hiperproliferativni poremećaji mokraćnog mjehura, dojke, debelog crijeva, pluća, jajnika, gušterače, prostate, kože i maternice, limfoidne malignosti T-staničnog ili B-staničnog porijekla, leukemija, limfom, medularni karcinom, meduloblastom, melanom, meningiom, mezoteliom, multipli mijelom, mijelogeni leukemija, mijelom, miksosarkom, neuroblastoma, NUT midline karcinom (NMC), rak pluća ne-malih stanica, oligodendrogliom, rak usne šupljine, osteogeni sarkom, rak jajnika, rak gušterače, papilarni adenokarcinomi, papilarni karcinom, pinealom, policitemija vera, rak prostate, rak rektuma, karcinom bubrežnih stanica, retinoblastom, rhabdomyosarkom, sarkom, karcinom lojnih žlijezda, seminom, rak kože, karcinom pluća malih stanica, solidni tumori (karcinomi i sarkomi), rak pluća malih stanica, rak želuca, karcinom skvamoznih stanica, sinoviom, karcinom znojnih žlijezda, rak štitnjače, Waldenströmova makroglobulinemija, tumori testisa, rak maternice i Wilmsov tumor.

19. Postupak dobivanja farmaceutskog pripravka koji sadrži N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamid i farmaceutski prihvatljiv nosač, koji obuhvaća:

miješanje izoliranog kristalnog oblika N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida, naznačen time da kristalni oblik ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća tri ili više 2 $\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm$  0.2 koje su odabrane iz skupine koja sadrži: 6.2°, 9.0°, 12.3°, 12.6°, 15.6°, 22.1°, 25.6°, 26.3°, 27.0°, i 27.3°, s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

20. Pripravak koji sadrži više od 90% (w/w) kristalnog oblika II N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida, naznačen time da kristalni oblik ima rendgenski difraktogram praha koji obuhvaća tri ili više 2 $\theta$  vršnih vrijednosti  $\pm$  0.2 koje su odabrane iz skupine koja sadrži: 6.2°, 9.0°, 12.3°, 12.6°, 15.6°, 22.1°, 25.6°, 26.3°, 27.0°, i 27.3°.

21. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač za uporabu u postupku liječenja akutne bolesti ili stanja bubrega kod subjekta koji se sastoji od primjene terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, subjektu kojem je to potrebno, naznačen time da se navedena akutna bolest ili stanje bubrega bira iz skupine koju čine: ishemijsko-reperfuzijska uzrokovana bolest bubrega, bolest bubrega uzrokovana kardijalno i putem kirurške operacije, bolest bubrega uzrokovana perkutanom koronarnom intervencijom, bolest bubrega uzrokovana radio-kontrastnim sredstvom, bolest bubrega uzrokovana sepsom, bolest bubrega uzrokovana upalom pluća, te bolest bubrega uzrokovana toksičnim lijekom.

22. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač za uporabu u postupku liječenja kronične bolesti ili stanja bubrega kod subjekta koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, naznačen time da se navedena kronična bolest ili stanje bubrega bira iz skupine koju čine: dijabetička nefropatija, hipertenzivna nefropatija, nefropatija povezana s HIV-om, glomerulonefritis, lupusni nefritis, IgA nefropatija, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranski glomerulonefritis, bolest minimalnih promjena, policistična bolest bubrega i tubulointersticijski nefritis.

23. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač za uporabu u postupku liječenja bolesti ili stanja kod subjekta koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, naznačen time da je navedena bolest ili stanje odabrano iz skupine koja sadrži Addisonovu bolest, akutni giht, ankilozirajući spondilitis, astmu, aterosklerozu, Behcetovu bolest, bulozne kožne bolesti, srčanu miopatiju, hipertrofiju srca, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPD), Crohnovu bolest, dermatitis, ekcem, arteritis velikih stanica, glomerulonefritis, zatajenje srca, hepatitis, hipofizitis, upalnu bolest crijeva, Kawasakijevu bolest, lupusni nefritis, multiplu sklerozu, miokarditis, miozitis, nefritis, odbacivanje transplantata organa, osteoartritis, pankreatitis, perikarditis, poliarteritis nodoza, pneumonitis, primarnu bilijarnu cirozu, psorijazu, psorijazni artritis, skleritis, sklerozni kolangitis, sepsu, sistemski eritemski lupus, Takayasuov arteritis, toksični šok, tiroiditis, dijabetes tipa I, ulcerativni kolitis, uveitis, vitiligo, vaskulitis, i Wegenerovu granulomatozu.

24. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač naznačen time da je za uporabu u postupku liječenja stečenog sindroma imunodeficiencije (AIDS) kod subjekta

koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.

- 5 25. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač za uporabu u postupku liječenja bolesti ili stanja kod subjekta koji se sastoji od primjene terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, subjektu kojem je to potrebno, naznačen time da je navedena bolest ili stanje odabrano iz skupine koja sadrži: 10 pretilost, dislipidemiju, hiperkolesterolemiju, Alzheimerovu bolest, metabolički sindrom, masnu jetru, dijabetes tip II, otpornost na inzulin, dijabetičku retinopatiju i dijabetičku neuropatiju.
- 15 26. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač naznačen time da je za upotrebu u postupku kontracepcije kod muškog subjekta koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine farmaceutskog pripravka koji sadrži kristalni oblik od N-[4-(2,4-difluorofenoksi)-3-(6-metil-7-okso-6,7-dihidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-4-il)fenil]etansulfonamida prema zahtjevu 1 i barem jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.