

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3782996 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

26.06.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

10.04.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 31/5365 (2006 . 01)

A61P 37/00 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

A61P 9/00 (2006 . 01)

A61P 27/00 (2006 . 01)

A61P 11/00 (2006 . 01)

A61P 25/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP20200207.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

15.06.2016

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

24.02.2021

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.06.2015 US US201562175510 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited , GSK Medicines Research Centre Gunnels Wood Road ,
Stevenage SG1 2NY , (GB)

2 • Astex Therapeutics Limited , 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge CB4 0QA , (GB)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • KERN, Jeffrey K , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

2 • CALLAHAN, James Francis , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

3 • YAN, Hongxing , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

4 • HEIGHTMAN, Thomas Daniel , Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge, Cambridgeshire , (GB)

5 • GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary , Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge, Cambridgeshire ,
(GB)

6 • WOOLFORD, Alison Jo-Anne , Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge, Cambridgeshire , (GB)

7 • LI, Tindy , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

8 • LAKDAWALA SHAH, Ami , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

9 • DAVIS, Roderick S. , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

10 • NORTON, David , Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge, Cambridgeshire , (GB)

11 • GOODWIN, Nicole Cathleen , GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

12 • JIN, Yun , GlaxoSmithKline (China) R&D Co. Ltd. Building 3 898 Halei Road Zhangjiang Hi-Tech Park , Shanghai, 201203 , (CN)

13 • HAMILTON, Paris L. , 826 Allison Circle , Anderson, SC 29625 , (US)

14 • BOEHM, Jeffrey Charles , 709 Swedeland Road , King of Prussia, PA 19406 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

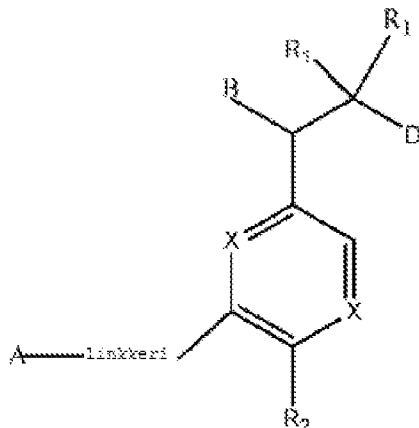
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

NRF2-SÄÄTELIJÖITÄ

NRF2 REGULATORS

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdistelmä, joka käsittää yhdisteen, jolla on kaava (I)



(I)

5 jossa,

B on bentsotriatsolyyli, fenyyli, triatsolopyridinyyli tai -(CH₂)₂-triatsolyyli, joista kukin on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla riippumattomasti valittuna -C1-3-alkyylista, -O-C1-3-alkyylista, CN:sta, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OR₄:stä ja halosta;

D on -C(O)OH, -C(O)NHSO₂CH₃, -SO₂NHC(O)CH₃, 5-(trifluorimetyyli)-4H-1,2,4-triatsol-2-yyli tai tetratsolyyli;

15 R₁ on riippumattomasti vety, C1-3-alkyyli, F, C3-6-spirosykloalkyyli, oksetaani, tai kaksi R₁-ryhmää yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat syklopropyyli-ryhmän;

R₂ on vety, metyyli, CF₃ tai halo;

20 R₄ on vety tai -C1-3-alkyyli;

linkkeri on -CH₂-, -CH₂-N(-syklopropyyli)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂- tai -N-(CH₃)-CH₂-;

A on tetrahydrobentsoksatsepinyyli, tetrahydro-pyrido-oksatsepinyyli, piperidinyyli, tetrahydrobentsatsepinyyli, fenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli,

tetrahydropyrrolopyratsinyyli, imidatsopyridinyyli, pyridyyli, bentsimidatsolyyli, tetrahydrobentsodiatsepinyyli, piperidopyrimidinyyli, dioksidotetrahydrotiofenyyli, tetrahydroimidatsodiatsepinyyli, pyrrolidinyyli, oksatsepaani tai morfolinyyli;

joista jokainen on substituoimaton tai substituoitu 1, 2 tai 3 substituentilla riippumattomasti valittuna -C1-3-alkyylista, C3-6-spirosykloalkyylista, halosta, CN:stä, -O-C1-3-alkyylista, -CH₂-O-CH₃:sta ja OH:sta;

ja piperidinyyli on lisäksi riippumattomasti substituoitu pyratsolyylillä, -CH₂-pyratsolyylillä tai oksadiatsolyylillä, joista kukin voi olla edelleen riippumattomasti substituoitu -C1-3-alkyyllillä, tai kun A on piperidinyyli, se on valinnaisesti substituoitu -SO₂R:lla, jossa R on -C1-3-alkyyli, fenyyli tai C3-7-sykloalkyyli;

ja oksatsepaani on lisäksi valinnaisesti riippumattomasti substituoitu 1:llä tai 2:lla -C1-3-alkyylista tai -C3-7-sykloalkyylista;

ja morfolinyyli on lisäksi valinnaisesti substituoitu fenyyllillä, joka itsessään voi olla riippumattomasti substituoitu C1-3-alkyyllillä tai -O-C1-3-alkyyllillä;

ja pyrrolidinyyli on lisäksi valinnaisesti substituoitu triatsolyyliryhmällä, joka itsessään voi olla substituoitu -C1-3-alkyyllillä;

ja imidatsolyyli-, triatsolyyli-, pyratsolyyli- ja tetratsolyyliryhmät on lisäksi riippumattomasti valinnaisesti substituoitu -CH₂-C4-7-sykloalkyyllillä, -CH₂-C5-7-heterosykloalkyyllillä, -CH₂-atsabisykloheptanyylillä, -CH₂-oksepaanilla tai -CH₂-atsabisykloheksanyylillä, joista kukin, -CH₂- mukaan lukien, on edelleen riippumattomasti valinnaisesti substituoitu 1:llä tai 2:lla -C1-3-alkyylista tai F:stä; ja

X on riippumattomasti CH tai N;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

ja yhden tai useampia aktiivisia aineita, käytettäväksi hoidettaessa hengitysteiden häiriöitä ja hengitysteihin liittymättömiä häiriöitä, mukaan lukien COPD, astma, fibroosi, krooninen astma, akuutti astma, 5 ympäristöaltistumisten aiheuttama keuhkosairaus, akuutti keuhkoinfektio, krooninen keuhkoinfektio, alantitrypsiinisairaus, kystinen fibroosi, autoimmuunisairaudet, diabeettinen nefropatia, krooninen munuaissairaus, sepsiksen aiheuttama akuutti munuaisvaurio, 10 akuutti munuaisvaurio (AKI), munuaissiirron aikana ilmenevä munuaissairaus tai -toimintahäiriö, keuhkovaltimoiden verenpainetauti, ateroskleroosi, verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, sydäninfarkti, sydänlihaksen korjaus, sydämen 15 uudelleen muotoutuminen, sydämen rytmihäiriöt, sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio on säilynyt normaalina, sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio on heikentynyt, diabeettinen kardiomyopatia, Parkinsonin tauti (PD), Alzheimerin tauti (AD), Friedreichin ataksia 20 (FA), amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), multipeliskleroosi (MS), tulehduksellinen suolistosairaus, koolonsyöpä, neovaskulaarinen (kuiva) makularappeuma (AMO) ja neovaskulaarinen (kosteaa) makularappeuma (AMO), silmävaurio, Fuchsin sarveiskalvodystrofia 25 (FECD), uveiitti tai muut tulehdustilat, ei-alkoholiperäinen rasvamaksatulehdus (NASH), toksiiin aiheuttama maksasairaus (esim. asetaminofeenin aiheuttama maksasairaus), virushepatiitti, kirroosi, psoriaasi, ihotulehdus/säteilyn topikaaliset vaikutukset, säteilyaltistuksesta johtuva immunosuppressio, pre-eklampsia ja 30 korkeustauti.

2. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa hengitysteihin liittymätön häiriö on verenpainetauti ja yksi tai useampi lisäksi 35 oleva aktiivinen aine on valittu diureetista, ACE-estäjästä, kalsiumkanavasalpaajasta tai beetasalpaajasta.

3. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa hengitysteihin liittymätön häiriö on diabetes ja yksi tai useampi lisäksi tuleva aktiivinen aine on valittu metformiinista, meglitinidista, sulfonyyliureasta, DPP-4-estäjästä, tiatsolidiinidioneista, alfaglukosidaasin estäjästä, amyliinimeetistä, inkretiinimeetistä tai insuliinista.

4. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jossa yhdiste on 3-(1,4-dimetyyli-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-(3-(((R)-2-etyyli-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oksatsepin-4(5H)-yyli)metyyli)-4-metyylifenyyli)propaanihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jossa yhdiste on 3-(1,4-dimetyyli-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-(3-(((R)-2-etyyli-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oksatsepin-4(5H)-yyli)metyyli)-4-metyylifenyyli)propaanihappo.

6. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jossa yhdiste on 5-(1-etyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyli)-3-(3-(((R)-2-etyyli-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oksatsepin-4(5H)-yyli)metyyli)-4-metyylifenyyli)-2,2-dimetyylipentaanihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jossa yhdiste on 5-(1-etyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyli)-3-(3-(((R)-2-etyyli-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oksatsepin-4(5H)-yyli)metyyli)-4-metyylifenyyli)-2,2-dimetyylipentaanihappo (isomeeri 1) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Yhdistelmä käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukaisesti, jossa yhdiste on 5-(1-etyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyli)-3-(3-

((R)-2-etyyli-2,3-dihydropyrido[2,3-f][1,4]oksatsen-4(5H)-yyli)metyyli)-4-metyylifenyyli)-2,2-dimetyylipentaanihappo (isomeeri 1B) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.