



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241304 T1

HR P20241304 T1

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

(51) MKP:

A61P 37/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.12.2024.

(21) Broj predmeta: P20241304T

(22) Datum podnošenja : 07.05.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2021031394
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.05.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21770328.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.05.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2021242505
Datum međunarodne objave: 02.12.2021.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4146348 A1
Datum objave europske prijave patenta: 15.03.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4146348 B1
Datum objave europskog patenta: 03.07.2024.

(31) Broj prve prijave: 202063022159 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 08.05.2020. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
202163170761 P 05.04.2021. US

(73) Nositelj patenta: **Halia Therapeutics, Inc., 3900 North Traverse Mtn. Blvd., Suite 100, Lehi, UT 84043, US**

(72) Izumitelji: **David James Bearss, Salt Lake City, UT 84119, US**
John Sai Keong Kauwe III, Salt Lake City, UT 84119, US
Alexis Henri Abel Mollard, Salt Lake City, UT 84119, US

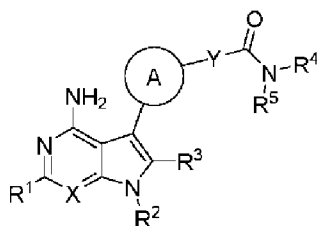
(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: INHIBITORI NEK7 KINAZE

HR P20241304 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj koji ima sljedeću strukturu (I):



(I)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili stereoizomer, naznačen time što:

A je C₆-C₁₀ aril, C₃-C₁₀ cikloalkil, 3-10 člani heterociklil ili 5-6 člani monociklički heteroaril, od kojih je svaki izborno supstituiran s jednim ili više R⁶;

X je CH ili N;

Y je NH;

R¹ je H;

R² je C₃-C₄ cikloalkil, C₃-C₈ heterociklil ili 5- ili 6-člani heteroaril, od kojih je svaki izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, hidroksila, cijano, amina, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ alkoks i 3- do 8-članog heterociklila;

R³ je H;

R⁴ je heteroaril odabran između oksazolila, izoksazolila, 1,2,3-oksadiazolila, 1,2,4-oksadiazolila, 1,2,5-oksadiazolila, 1,3,4-oksadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1, 2, 4-triazolila, tiazolila, izotiazolila, 1, 2, 3-tiadiazolila, 1, 2, 4-tiadiazolila, 1, 2, 5-tiadiazolila i 1, 3, 4-tiadiazolila, od kojih je svaki izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, amina, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila;

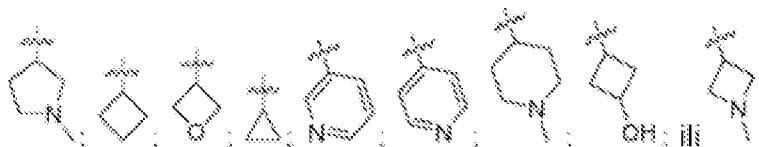
R⁵ je H; i

R⁶ je, pri svakom pojavljivanju, neovisno halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoks, cijano, C₁-C₆ hidroksialkil ili C₁-C₆ haloalkil.

2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što:

a) R² je nesupstituiran; ili

b) R² ima jednu od sljedećih struktura:



3. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-2, naznačen time što:

a) R⁴ je oksazolil, izoksazolil, 1, 2, 3-oksadiazolil, tiazolil, izotiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,4-triazolil ili 1, 3, 4- oksadiazolil, od kojih je svaki izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, amina, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

b) R⁴ je izoksazolil izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, amina, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

c) R⁴ je tiazolil izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, amina, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

d) R⁴ je izotiazolil izborno supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, amina, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈

alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije

e) R⁴ je 1,2,4-tiadiazolil izbornu supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, aminila, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

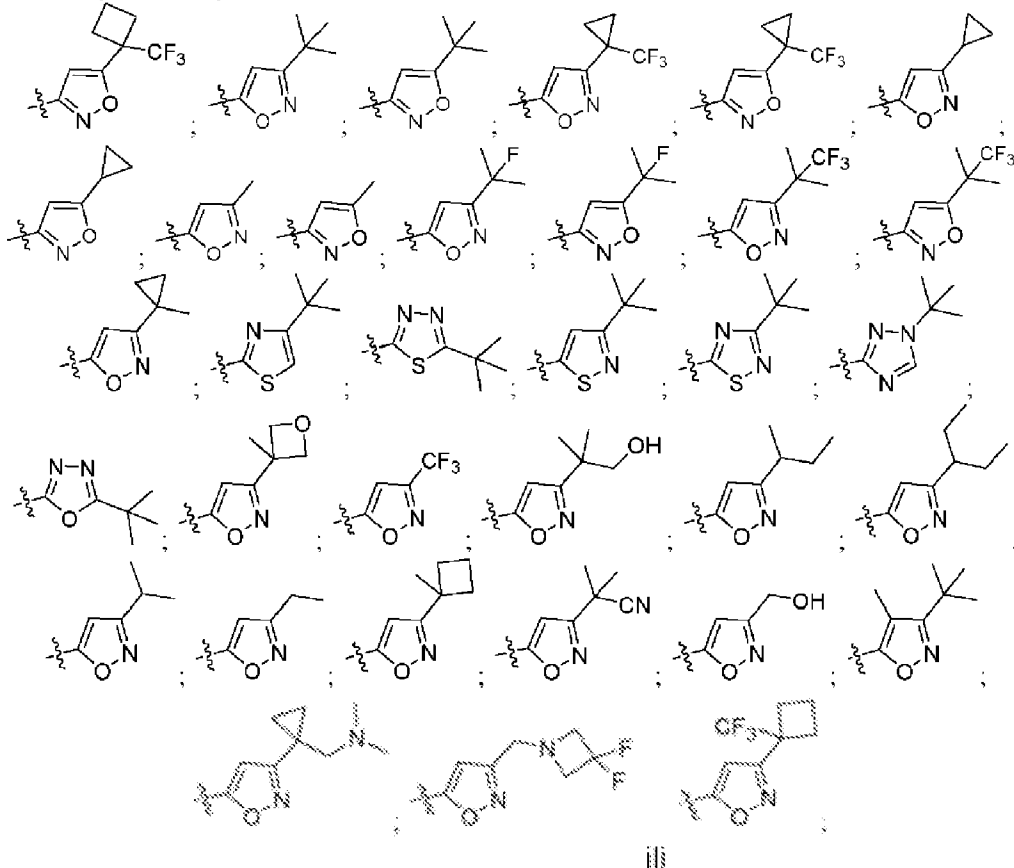
f) R⁴ je 1,3,4-tiadiazolil izbornu supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, aminila, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

g) R⁴ je 1,2,4-triazolil izbornu supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, aminila, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

h) R⁴ je 1, 3, 4-oksadiazolil izbornu supstituiran s još jednim supstituentom odabranim između halo, C₁-C₆ alkila, C₂-C₆ alkenila, C₂-C₆ alkinila, C₁-C₆ haloalkila, C₃-C₈ cikloalkila, cijano, aminila, C₁-C₆ hidroksialkila, C₁-C₆ cijanoalkila, 3- do 8-članog heterociklila, C₃-C₈ haloalkilcikloalkila, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkila, C₃-C₈ alkilcikloalkila, 3- do 8-članog heterociklilalkila, 3- do 8-članog alkilheterociklilcikloalkila, 3- do 8-članog haloheterociklilalkila, i C₃-C₈ halocikloalkila, i njihove kombinacije;

i) R⁴ je supstituiran sa C₁-C₆ alkilom, C₁-C₆ haloalkilom, C₃-C₈ cikloalkilom, cijano, aminilom, C₁-C₆ hidroksialkilom, C₁-C₆ cijanoalkilom, 3- do 8-članim heterociklilom, C₃-C₈ haloalkilcikloalkilom, C₃-C₈ aminilalkilcikloalkilom, C₃-C₈ alkilcikloalkilom, 3- do 8-članim heterociklilalkilom, 3- do 8-članim alkilheterociklilcikloalkilom, 3- do 8-članim haloheterociklilalkilom, ili C₃-C₈ halocikloalkilom, ili njihovom kombinacijom;

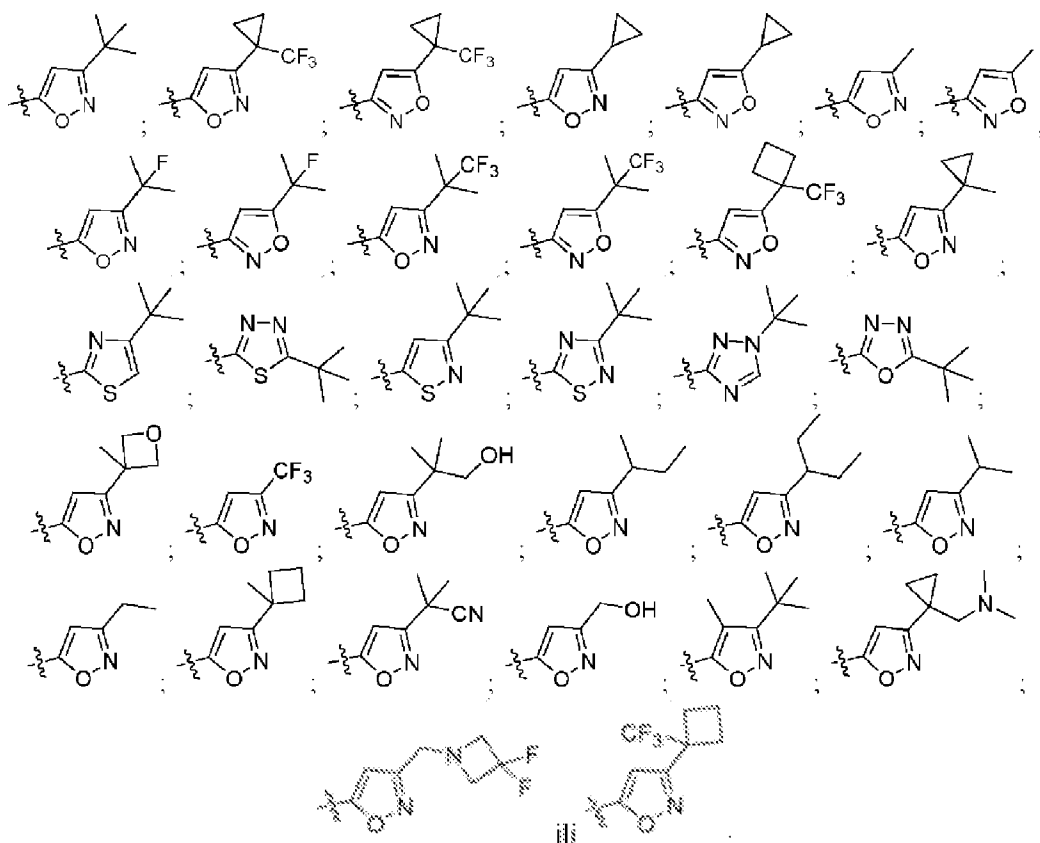
j) R⁴ ima jednu od sljedećih struktura:



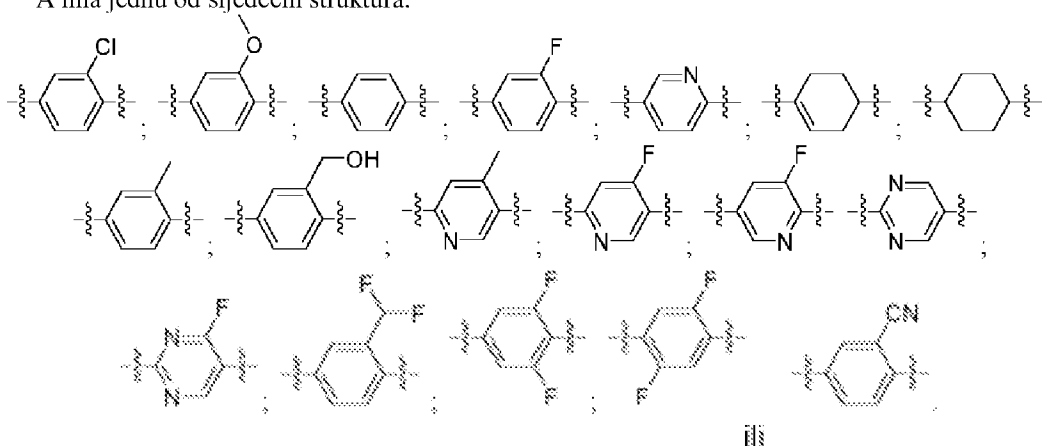
ili

ili

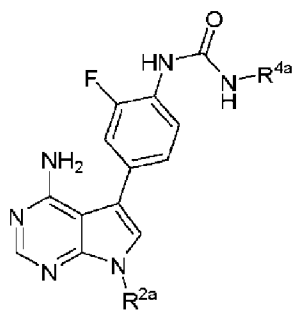
k) R⁴ ima jednu od sljedećih struktura:



4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, naznačen time što:
- A je C₆-C₁₀ aril, C₃-C₁₀ cikloalkil ili 5-6 člani monociklički heteroaril, od kojih je svaki izborno supstituiran s jednim ili više R⁶;
 - A je fenil;
 - A je zasićeni ili nezasićeni cikloheksil;
 - A je piridinil;
 - A je pirimidinil;
 - A je nesupstituiran;
 - A je supstituiran s jednim ili više R⁶, pri čemu R⁶ je halo, C₁-C₆ hidroksialkil, cijano, C₁-C₆ alkoksi;
 - A je supstituiran s jednim ili R⁶, pri čemu R⁶ je kloro, fluoro, -CH₂CH₂OH, ili metoksi; ili
 - A ima jednu od sljedećih struktura:



5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, naznačen time što spoj ima sljedeću strukturu (IA):



(1A)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili stereoizomer, naznačen time što:

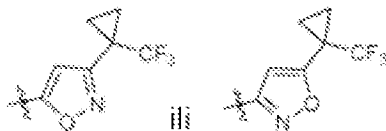
R^{2a} je C_3 - C_4 cikloalkil izborno supstituiran s još jednim supstutuentom odabranim između halo, hidroksila, cijano, aminila, C_1 - C_6 alkila, C_2 - C_6 alkenila, C_2 - C_6 alkinila, C_1 - C_6 alkoksi i 3-8 člani heterociklila;

R^{4a} je izoksazolid izborno supstituiran s još jednim supstutuentom odabranim između C_1 - C_6 haloalkila, C_3 - C_8 cikloalkila, ili C_3 - C_8 haloalkilcikloalkila.

6. Spoj prema zahtjevu 5, naznačen time što R^{2a} ima sljedeću strukturu:

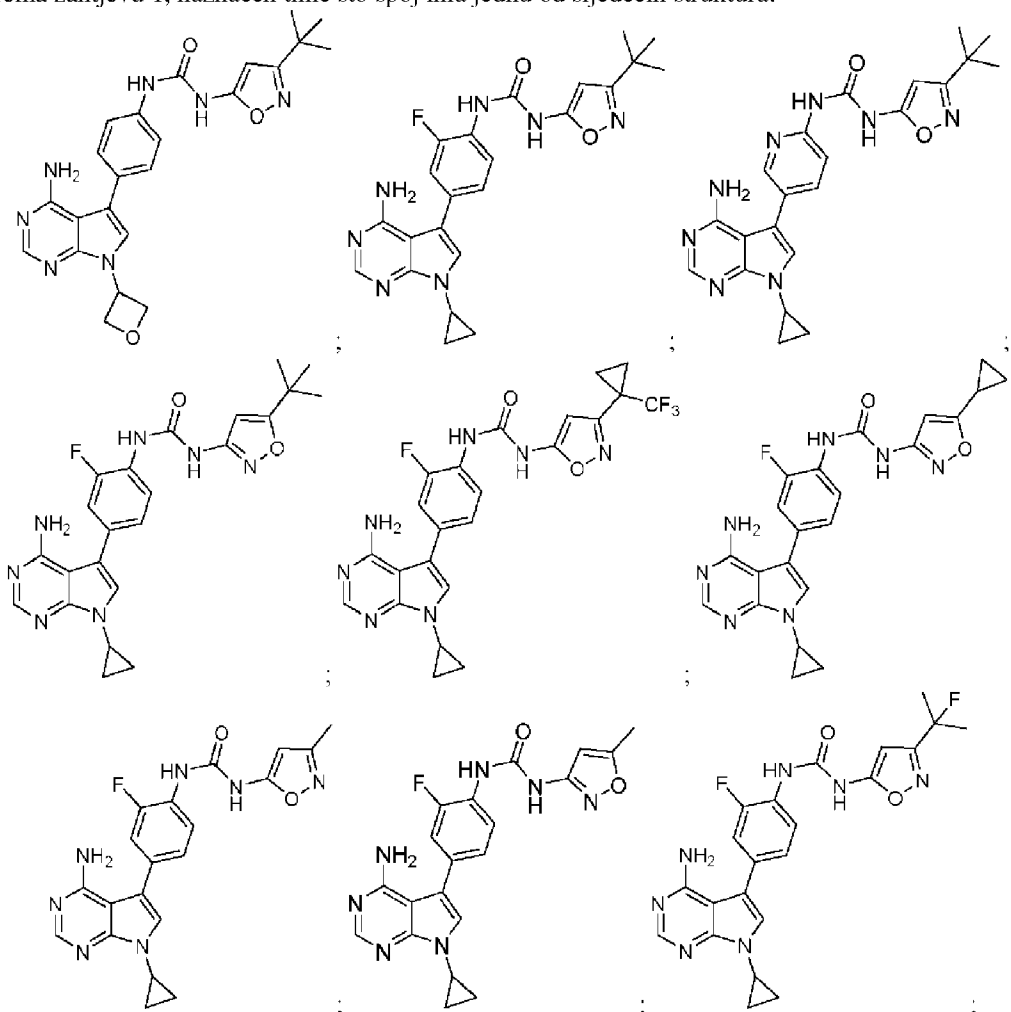


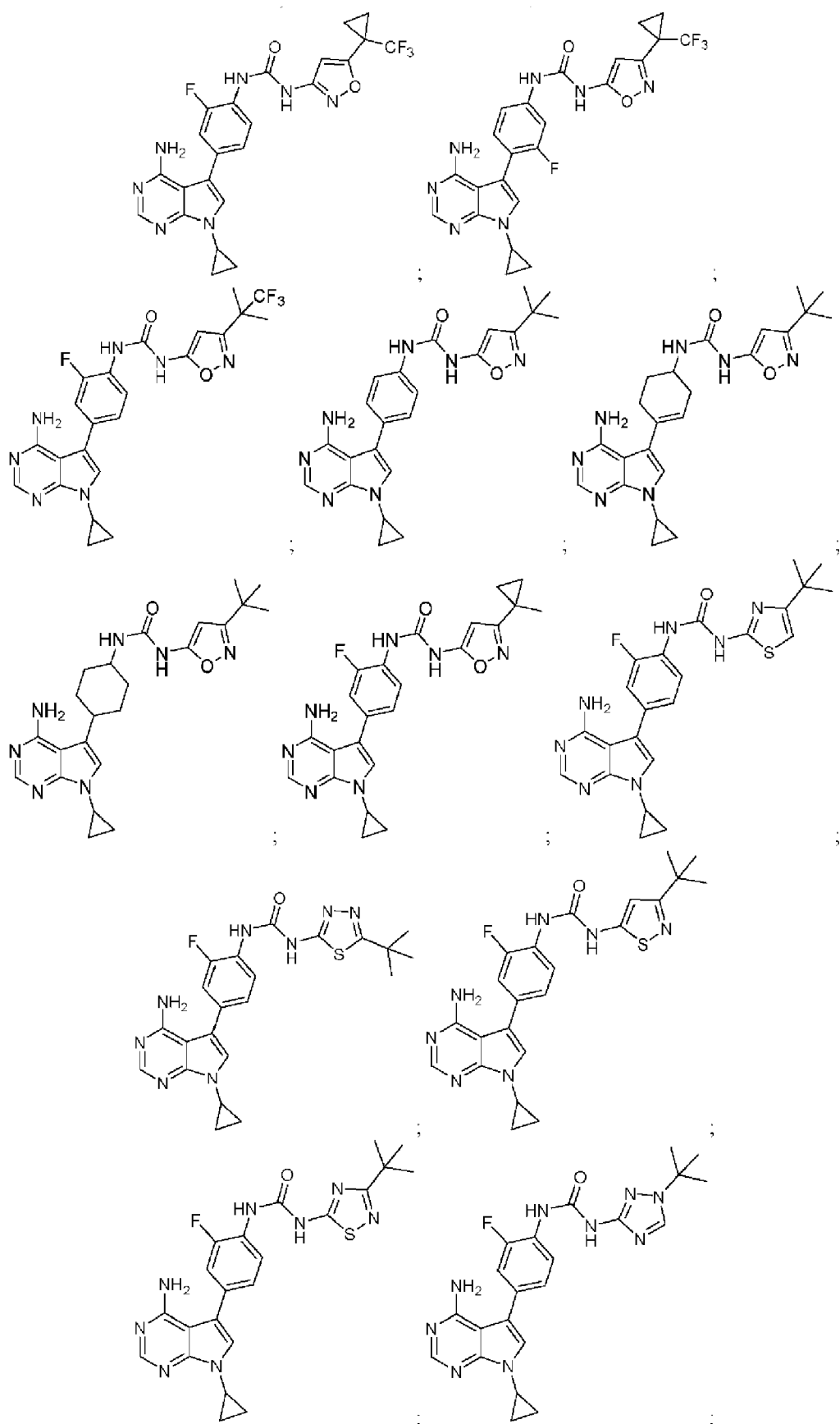
7. Spoj prema zahtjevu 5 ili 6, naznačen time što R^{4a} ima jednu od sljedećih struktura:

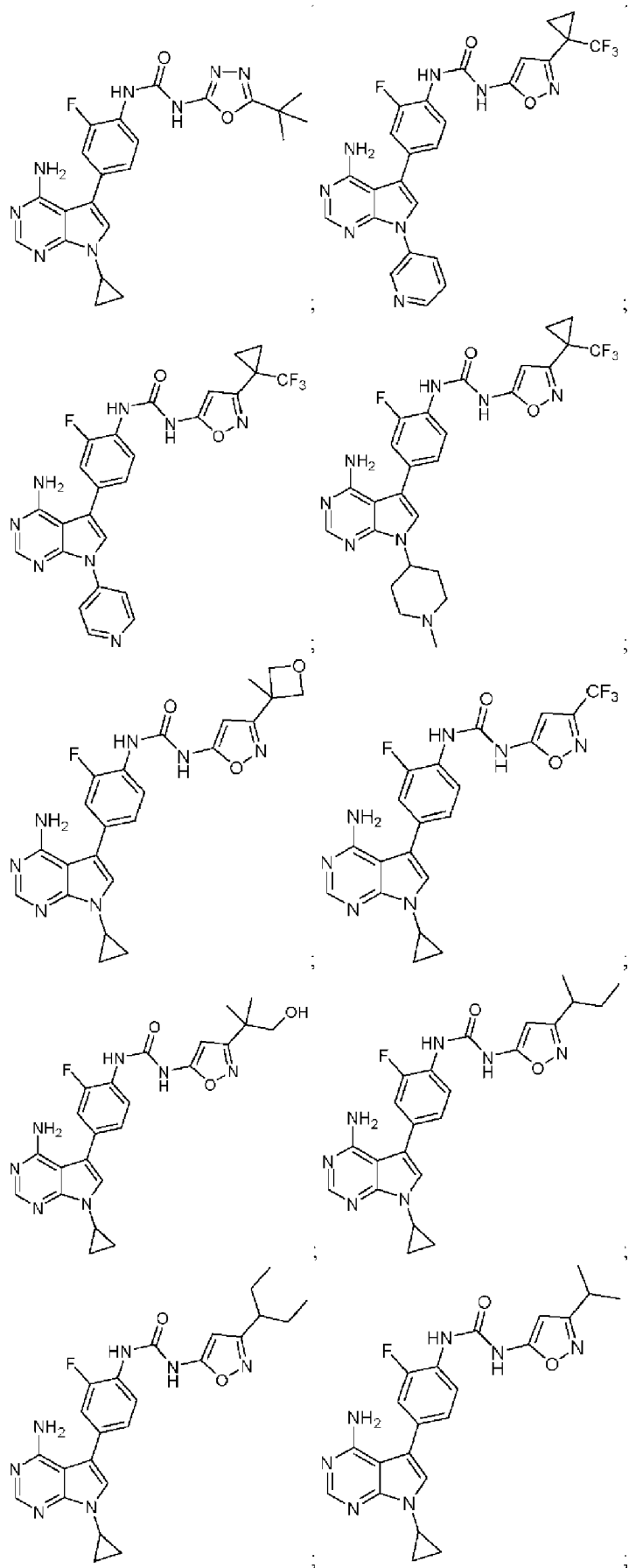


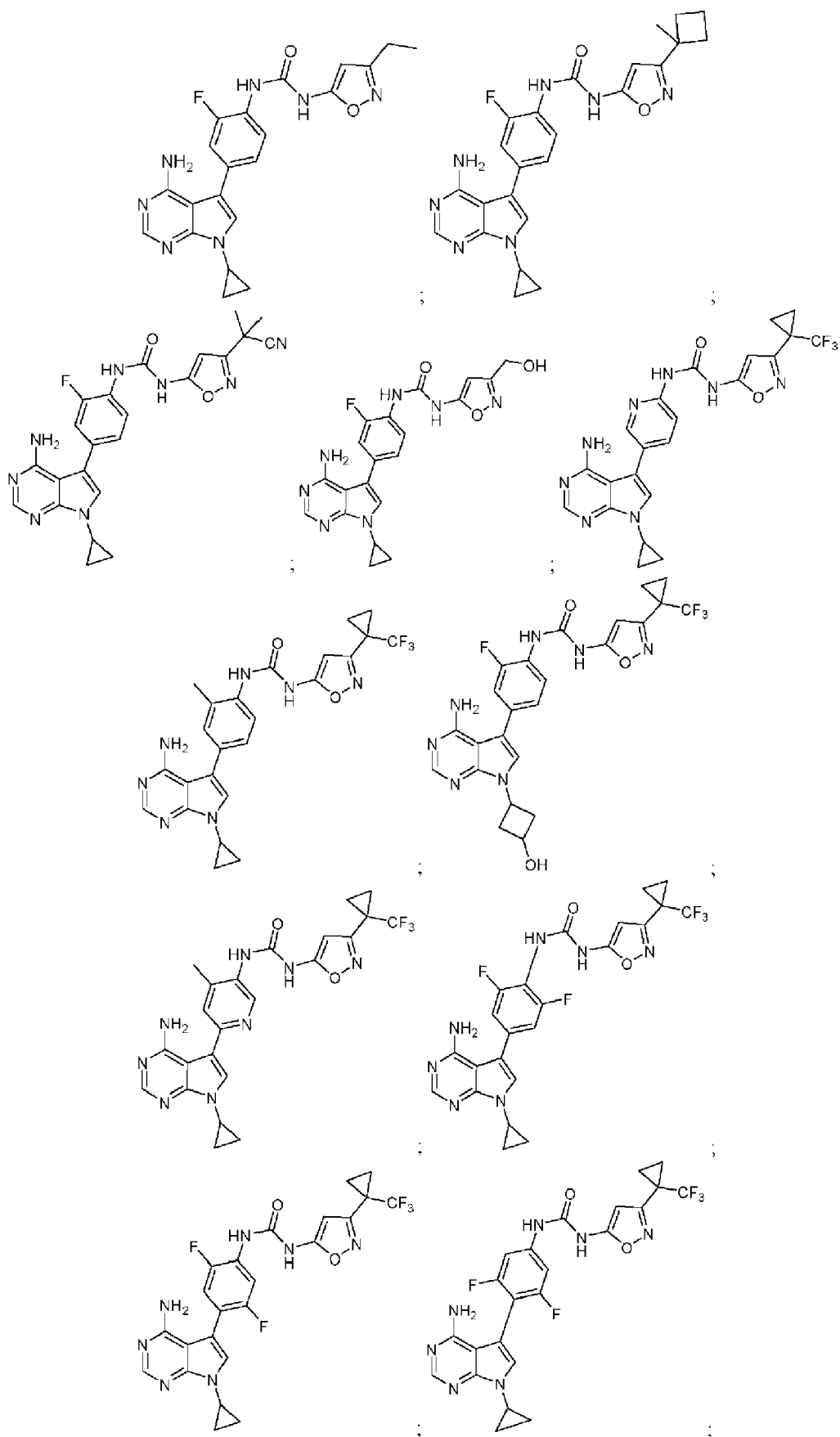
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-7, naznačen time što X je CH.

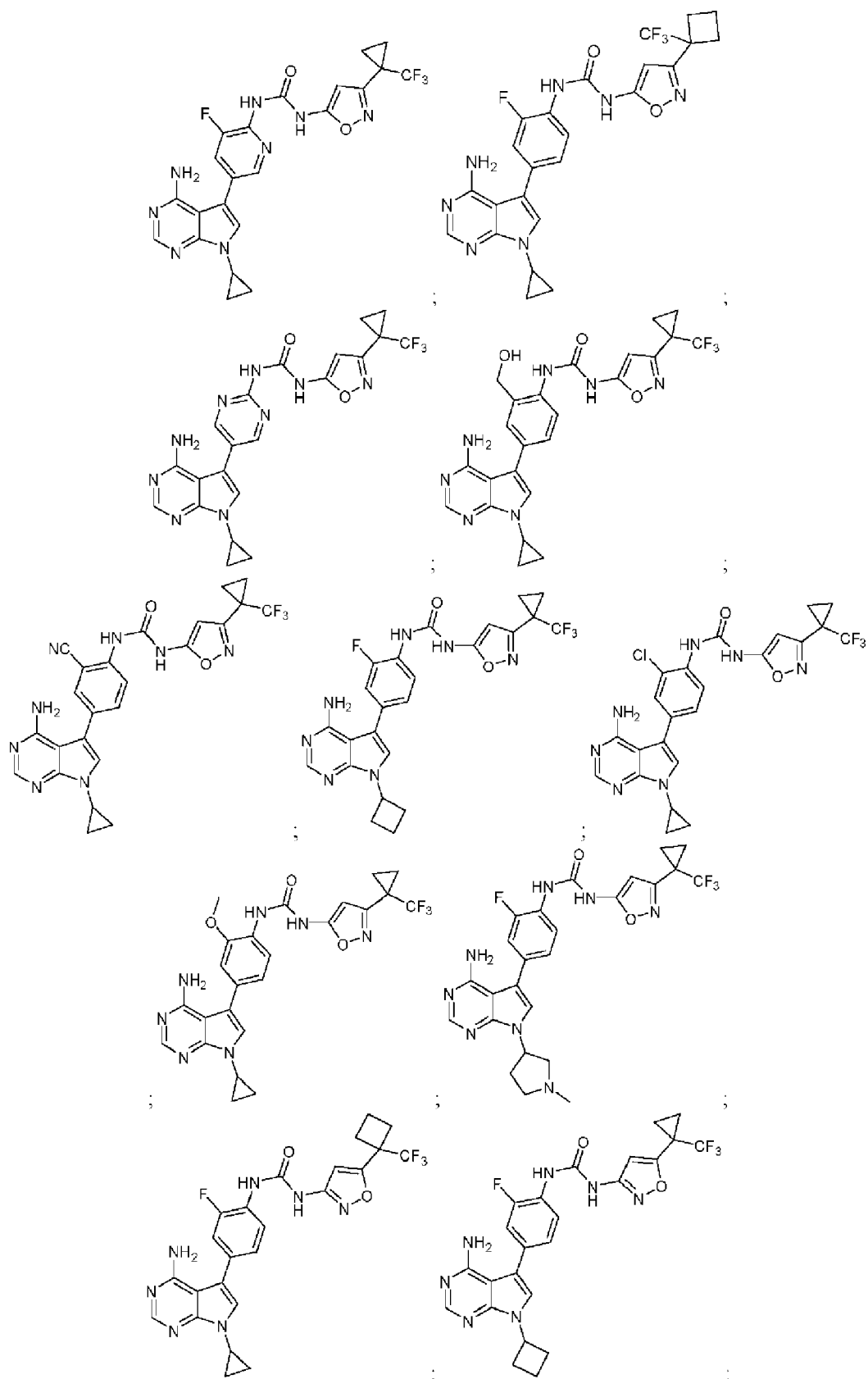
9. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što spoj ima jednu od sljedećih struktura:

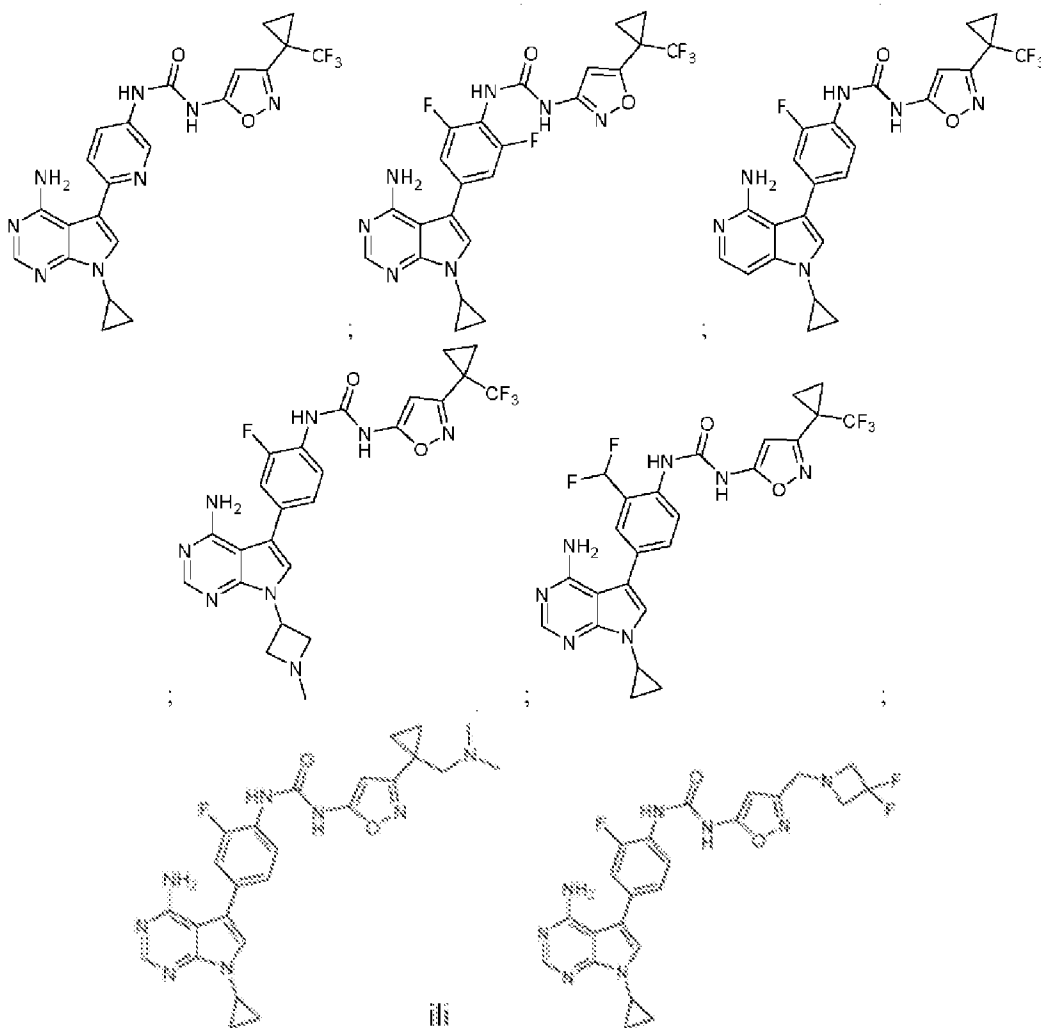












ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili stereoizomer.

10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-9, naznačen time što je spoj modulator NLRP3 inflammasoma.
11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-10, naznačen time što je spoj inhibitor NEK7.
12. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, i farmaceutski prihvatljiv nosač, razrjeđivač ili ekscipijent.
13. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12 za uporabu u metodi liječenja poremećaja posredovanog NLRP3, koji se sastoji od primjene terapijski učinkovite količine spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12, subjektu kojem je to potrebno.
14. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 13, naznačen time što je poremećaj odabran između autoimunih, upalnih poremećaja, kardiovaskularnih bolesti, neurodegenerativnih poremećaja, bakterijskih i virusnih infekcija, alergija, astme, pankreatitisa, zatajenja više organa, bolesti bubrega, agregacija trombocita, raka, transplantacije, pokretljivosti spermija, nedostatka eritrocita, odbacivanja presatka, ozljeda pluća, respiratornih bolesti i ishemijskih stanja.
15. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 13 ili 14, naznačen time što je poremećaj odabran između dijabetesa tipa II, ateroskleroze, Alzheimerove bolesti, starenja, masne jetre, metaboličkog sindroma, astme, psorijaze, pretilosti, akutnog i kroničnog oštećenja tkiva uzrokovanog infekcijom, gihta, artritisa, makularne degeneracije, enteritisa, hepatitisa, peritonitisa, silikoze, opekline kože izazvane UV zračenjem, kontaktne preosjetljivosti, sepse, raka, neurodegenerativne bolesti, multiple skleroze i Muckle-Wellsov sindroma.