



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191164 T1

HR P20191164 T1

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

(51) MKP:
C07J 63/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.10.2019.

(21) Broj predmeta: P20191164T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 27.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012028569
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.03.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12709768.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.03.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012125488
Datum međunarodne objave: 20.09.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2683731 A1
Datum objave europske prijave patenta: 15.01.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2683731 B1
Datum objave europskog patenta: 24.04.2019.

(31) Broj prve prijave: 201161452017 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.03.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Reata Pharmaceuticals, Inc., 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

(72) Izumitelji:

Eric Anderson, C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

Xin Jiang, C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

Melean Visnick, C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

Christopher F. Bender, C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

Xiaofeng Liu, C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

(74) Zastupnik:

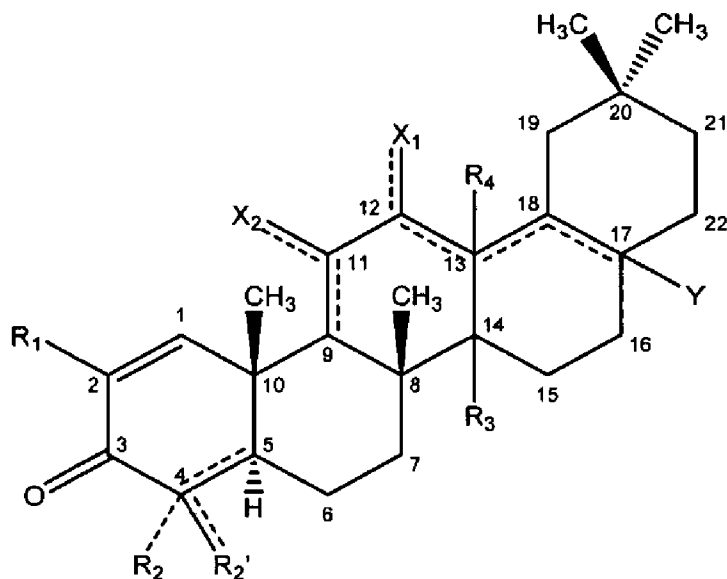
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **C4-MONOMETILTRITERPENOIDNI DERIVATI I POSTUPCI NJIHOVE UPOTREBE**

HR P20191164 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule:



(I),

naznačen time što:

X₁ i X₂ su neovisno vodik, halogen, hidroksi, amino ili okso, uz uvjet da X₁ nije okso kada su atomi ugljika 12 i 13 međusobno spojeni dvostrukom vezom, uz dodatno uvjet da X₂ nije okso kada su atomi ugljika 9 i 11 međusobno spojeni dvostrukom vezom;

R₁ je -H, -CN, halogen, -CF₃, ili -C(O)R_a, gdje je R_a -OH, alkoksi_(C1-4), -NH₂, alkilamino_(C1-4) ili -NHS(O)₂-alkil_(C1-4);

R₂ je vodik ili je R₂ odsutan kada atom s kojim je vezan tvori dio dvostruke veze;

R_{2'} je =CH₂ ili alkil_(C≤8);

svaki od R₃ i R₄ je neovisno vodik, hidroksi, metil ili je definiran kao niže kada se bilo koju od tih skupina uzima zajedno sa skupinom R_c; i

Y je:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ ili -NCO;

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤12), aralkil_(C≤2), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤2), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤12), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), alkiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), ili supstituirani verzije bilo koje od tih skupina;

-alkandiil_(C≤8)-R_b, -alkendiil_(C≤8)-R_b, ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina, gdje je R_b:

vodik, hidroksi, halogen, amino ili tio; ili

heteroaril_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralk-oksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -OC(O)NH-alkil_(C≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butil, -OCH₂-alkiltio_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

-(CH₂)_mC(O)R_c, gdje je m 0-6, a R_c je:

vodik, hidroksi, halogen, amino, -NHOH,



ili tio; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), arytoksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alkoksi_(C≤8), -NHheterocikloalkil_(C≤8), -NHC(NOH)-alkil_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

R_c i R₃, taken zajedno, su -O- ili -NR_d-, gdje je R_d vodik ili alkil_(C≤4); ili

R_c i R₄, taken zajedno, su -O- ili -NR_d-, gdje je R_d vodik ili alkil_(C≤4); ili

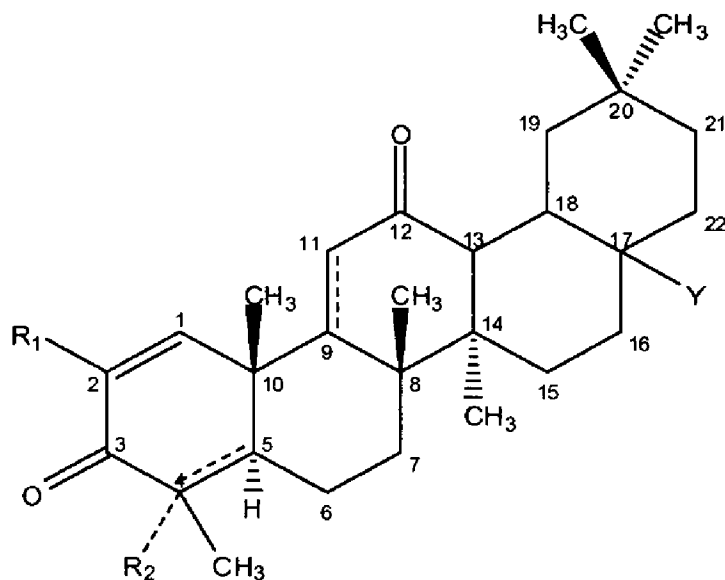
-NHC(O)R_e, gdje je R_e:

vodik, hidroksi, amino; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤58), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤58), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤58), dialkilamino_(C≤58), arilamino_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

gdje termini alkil, alkenil, alkinil, alkandiil, te alkendiil također pokrivaju ciklo i prstenaste verzije tih skupina; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili tautomer.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je dodatno definiran formulom:



(II),

gdje:

R₁ je -H, -CN, halogen, -CF₃, ili -C(O)R_a, gdje je R_a -OH, alkoksi_(C1-4), -NH₂, alkilamino_(C1-4) ili -NHS(O)₂-alkil_(C1-4);

R₂ je vodik ili je R₂ odsutan kada atom s kojim je vezan tvori dio dvostruke veze; i

Y je:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ ili -NCO;

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤12), aralkil_(C≤12), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤12), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤12), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), alkiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), ili supstituirani verzije bilo koje od tih skupina;

-alkandiil_(C≤8)-R_b, -alkendiil_(C≤8)-R_b, ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina, gdje je R_b:

vodik, hidroksi, halogen, amino ili tio; ili

heteroaril_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤58), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -OC(O)NH-alkil_(C≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)Ot-butyl, -OCH₂-alkiltio_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

-(CH₂)_mC(O)R_c, gdje je m 0-6, a R_c je:

vodik, hidroksi, halogen, amino, -NHOH,



ili tio; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤58), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alkoksi_(C≤8), -NHheterocikloalkil_(C≤58), -NHC(NOH)-alkil_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina; ili

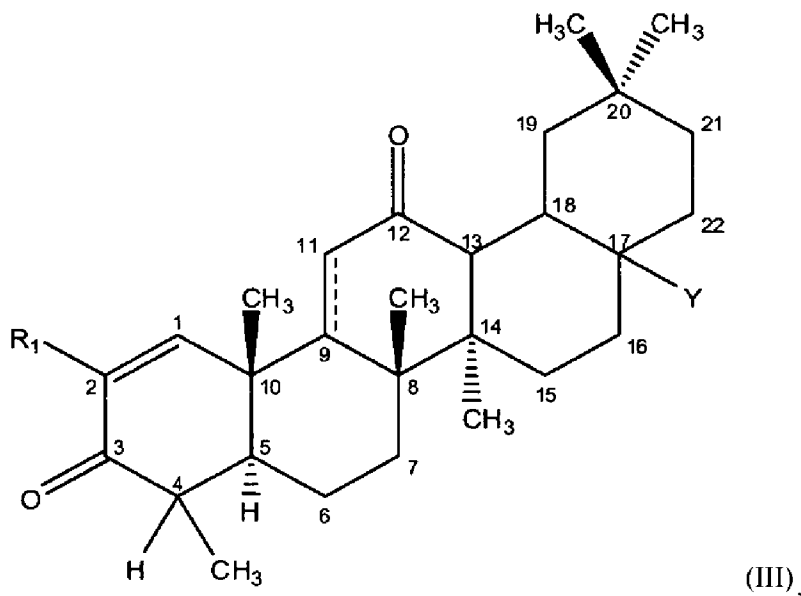
-NHC(O)R_e, gdje je R_e:

vodik, hidroksi, amino; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤58), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili tautomer.

3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što je dodatno definiran formulom:



gdje:

R_1 je -H, -CN, halogen, $-CF_3$, ili $-C(O)R_a$, gdje je R_a -OH, alkoksi_(C1-4), $-NH_2$, alkilamino_(C1-4) ili $-NHS(O)_2$ -alkil_(C1-4); i

Y je:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, $-CF_3$, $-NH_2$ ili $-NCO$;

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤12), aralkil_(C≤12), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤12), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤12), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), alkiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), ili supstituirani verzije bilo koje od tih skupina;

-alkandiil_(C≤8)- R_b , -alkendiil_(C≤8)- R_b , ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina, gdje je R_b :

vodik, hidroksi, halogen, amino ili tio; ili

heteroaril_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralk-oksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-OC(O)NH$ -alkil_(C≤8), $-OC(O)CH_2NHC(O)O$ -*t*-butil, $-OCH_2$ -alkiltio_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, gdje je m 0-6, a R_c je:

vodik, hidroksi, halogen, amino, -NHOH,



ili tio; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-NH$ -alkoksi_(C≤8), $-NH$ -heterocikloalkil_(C≤8), $-NHC(NO_2)$ -alkil_(C≤8), $-NH$ -amido_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina; ili

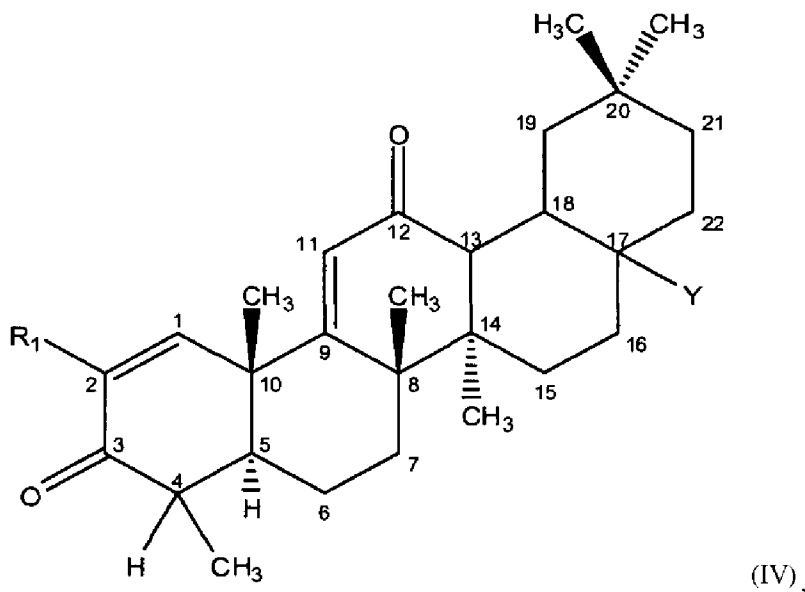
$-NHC(O)R_e$, gdje je R_e :

vodik, hidroksi, amino; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili tautomer.

4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što je dodatno definiran formulom:



gdje:

R_1 je -H, -CN, halogen, $-CF_3$, ili $-C(O)R_a$, gdje je R_a -OH, alkoksi_(C1-4), $-NH_2$, alkilamino_(C1-4) ili $-NHS(O)_2$ -alkil_(C1-4); i

Y je:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, $-CF_3$, $-NH_2$ ili $-NCO$;

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤12), aralkil_(C≤12), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤12), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤12), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), amido_(C≤8), alkiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), ili supstituirani verzije bilo koje od tih skupina;

-alkandiil_(C≤8)- R_b , -alkendiil_(C≤8)- R_b , ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina, gdje je R_b :

vodik, hidroksi, halogen, amino ili tio; ili

heteroaril_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralk-oksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), alkenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralkilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-OC(O)NH$ -alkil_(C≤8), $-OC(O)CH_2NHC(O)Ot$ -butil, $-OCH_2$ -alkiltio_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, gdje je m 0-6, a R_c je:

vodik, hidroksi, halogen, amino, -NHOH,



ili tio; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-NH$ -alkoksi_(C≤8), $-NH$ -heterocikloalkil_(C≤8), $-NHC(NO_2)$ -alkil_(C≤8), $-NH$ -amido_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina; ili

$-NHC(O)R_e$, gdje je R_e :

vodik, hidroksi, amino; ili

alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), heteroariloksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili tautomer.

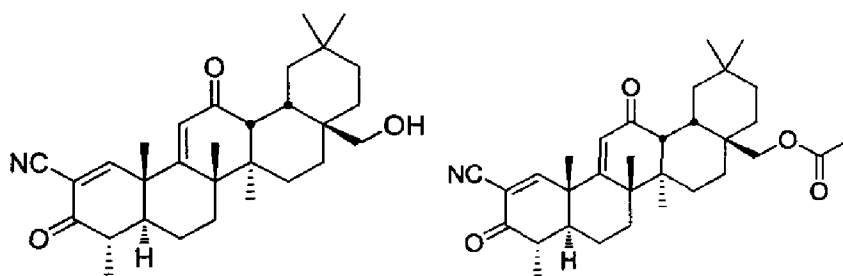
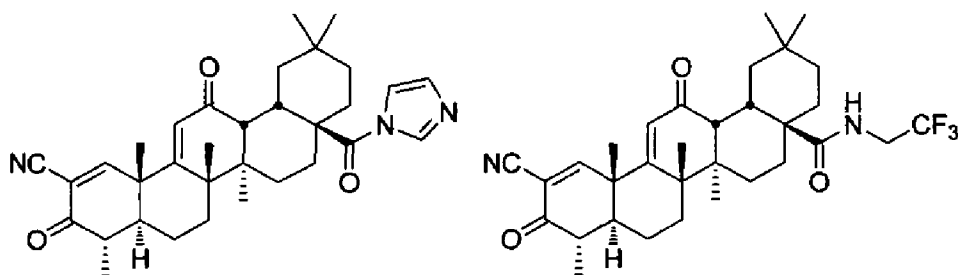
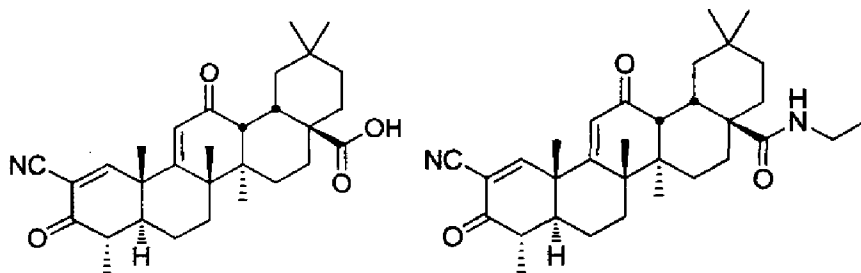
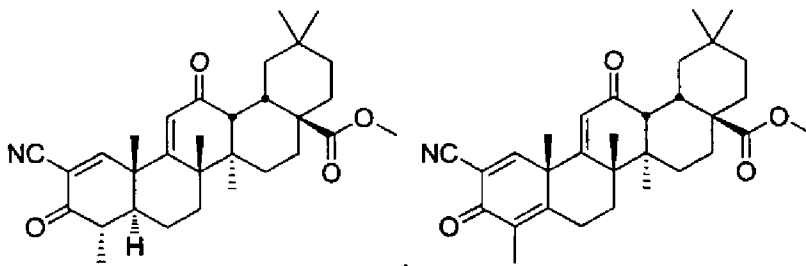
5. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-4, **naznačen time** što je R_1 -CN.

6. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** što je Y $-(CH_2)_mC(O)R_c$, gdje je m 0-6, a R_c je vodik, hidroksi, amino, -NHOH,



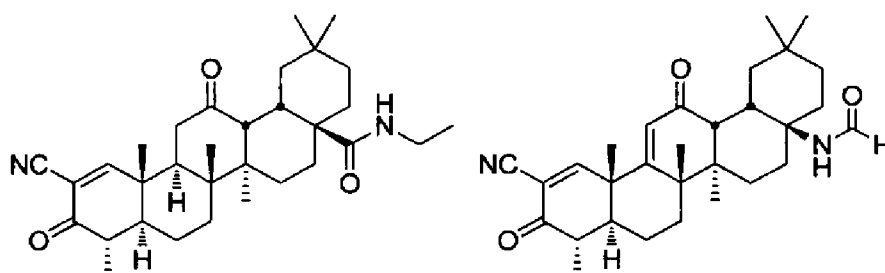
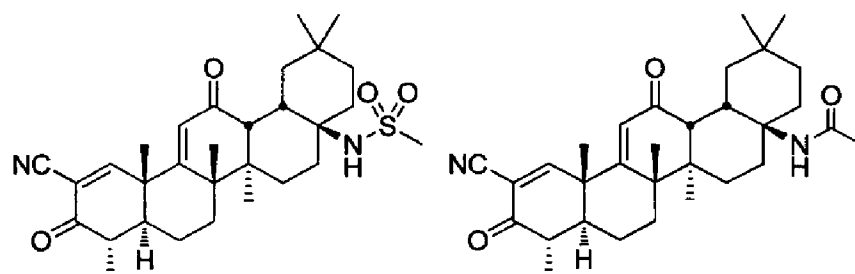
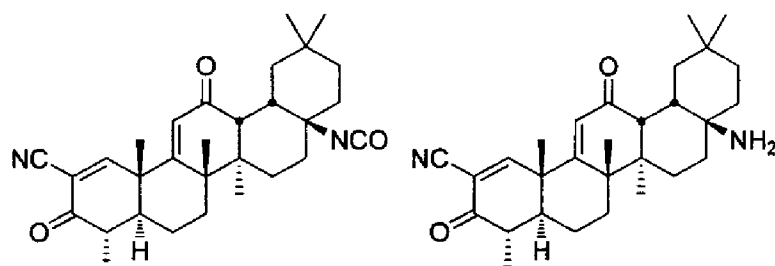
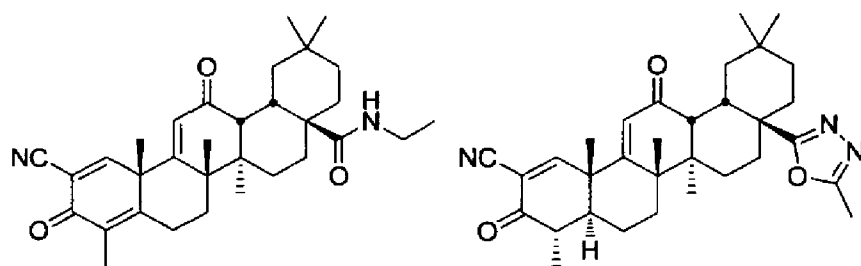
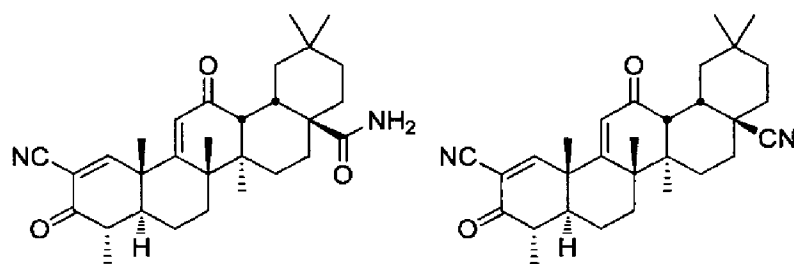
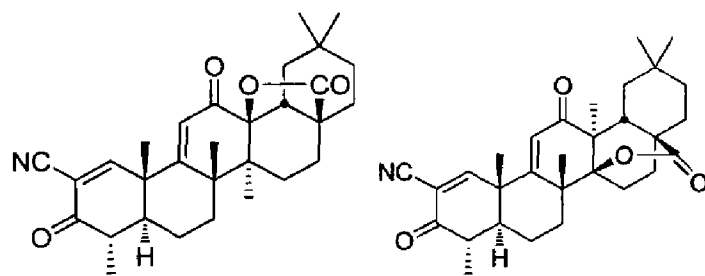
alkil_(C≤8), alkenil_(C≤8), alkinil_(C≤8), aril_(C≤8), aralkil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), heterocikloalkil_(C≤8), alkoksi_(C≤8), alkeniloksi_(C≤8), ariloksi_(C≤8), aralkoksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alkilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alkoksi_(C≤8), -NH-heterocikloalkil_(C≤8), -NHC(NOH)-alkil_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina koja nije vodik, hidroksi, amino, te -NHOH.

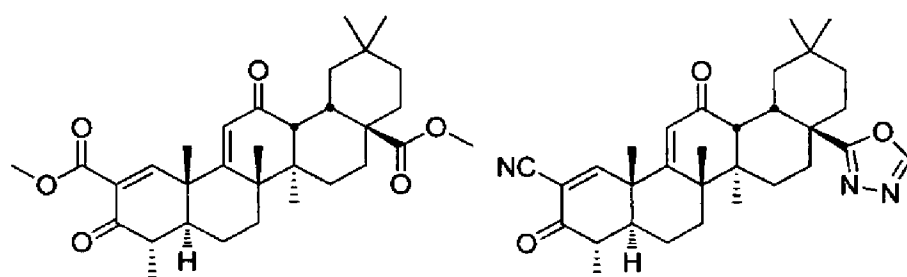
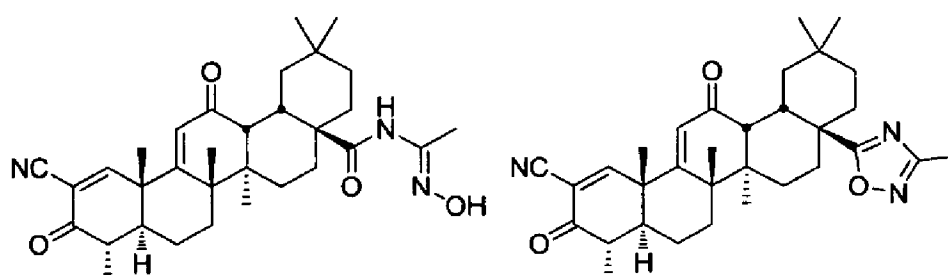
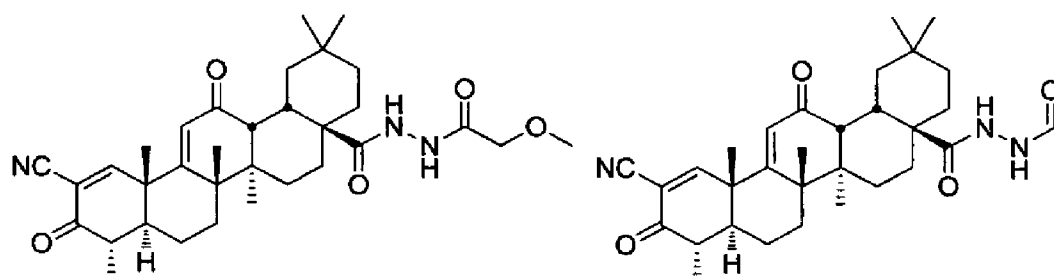
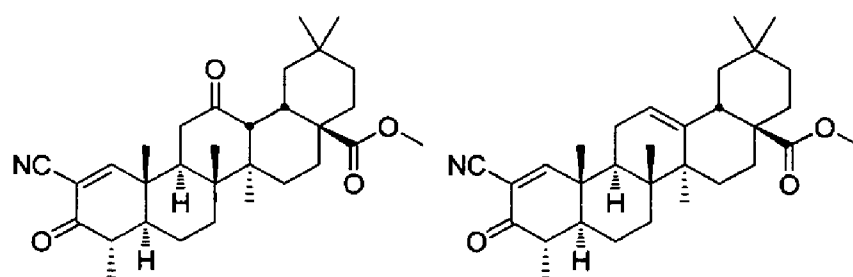
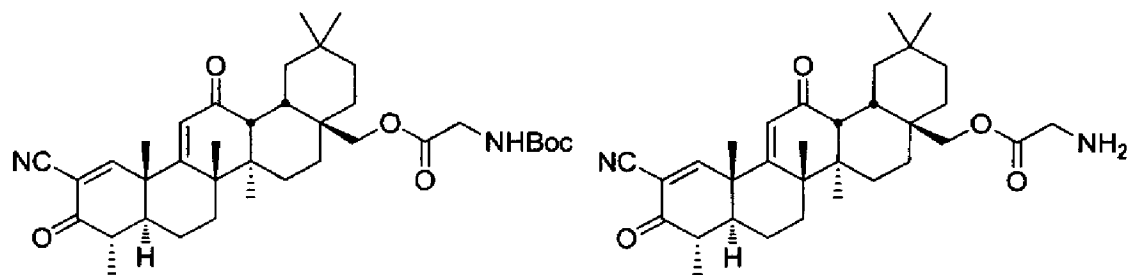
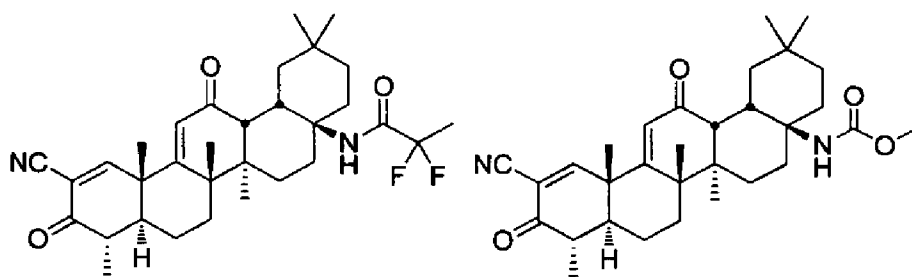
- 5 7. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** što je Y -alkandiil_(C≤8)-R_b.
8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time** što je Y -CH₂-R_b.
9. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 7 ili 8, **naznačen time** što se R_b bira iz skupine koju čine hidroksi, aciloksi_(C≤8), supstituirani aciloksi_(C≤8), alkoksi_(C≤8), supstituirani alkoksi_(C≤8), heteroaril_(C≤8), -OC(O)NH-alkil_(C≤8), -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butil, te -OCH₂-alkiltio_(C≤8).
- 10 10. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** što se Y bira iz skupine koju čine alkilsulfonilamino_(C≤8), supstituirani alkilsulfonilamino_(C≤8), i heteroaril_(C≤8).
11. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** što je Y -NHC(O)R_e, gdje je R_e vodik, hidroksi, amino, alkil_(C≤8), aril_(C≤8), alkoksi_(C≤8), aciloksi_(C≤8), alkilamino_(C≤8), dialkilamino_(C≤8), ili supstituirana verzija bilo koje od tih skupina koja nije vodik, hidroksi i amino.
- 15 12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačen time** što je R_e alkil_(C≤8) ili supstituirani alkil_(C≤8).
13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time** što je R_e metil, etil, ciklopropil, ciklobutil, *n*-heksil, 1,1-difluoretil ili 2,2,2-trifluoretil.
14. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili 5, **naznačen time** što je Y -(CH₂)_mC(O)R_c, gdje je m 0, te gdje se R_c i R₃ uzima zajedno i jesu -O-.
- 20 15. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili 5, **naznačen time** što je Y -(CH₂)_mC(O)R_c, gdje je m 0, te gdje se R_c i R₄ uzima zajedno i jesu -O-.
16. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je dodatno definiran kao:

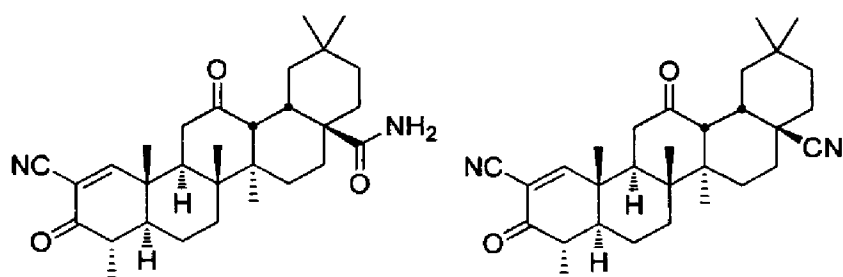
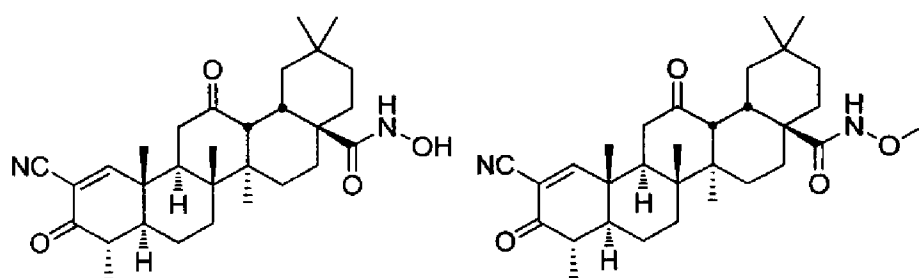
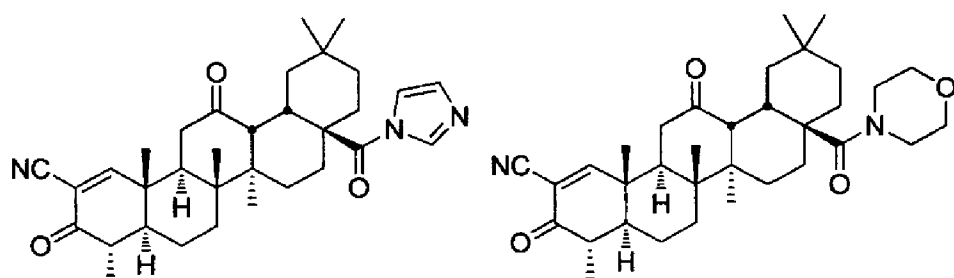
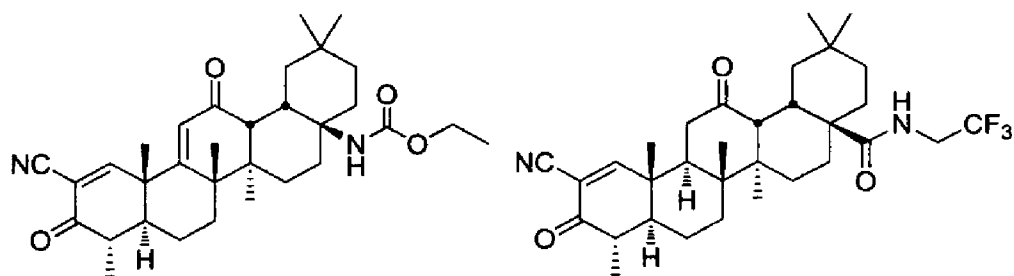
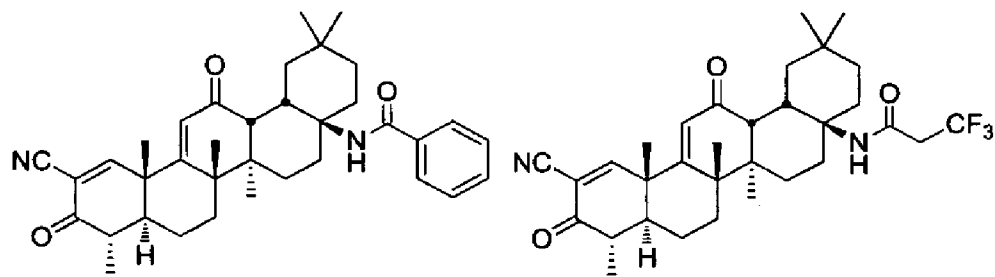
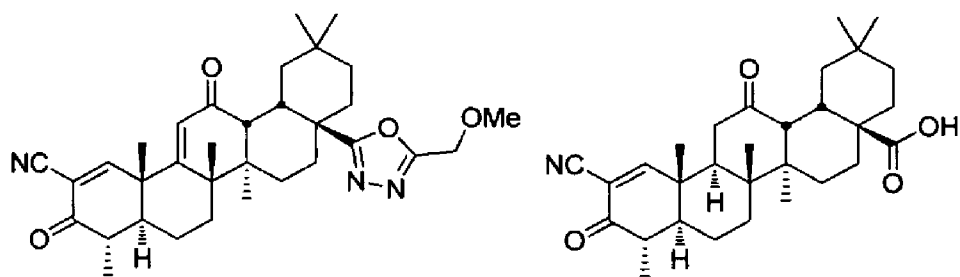


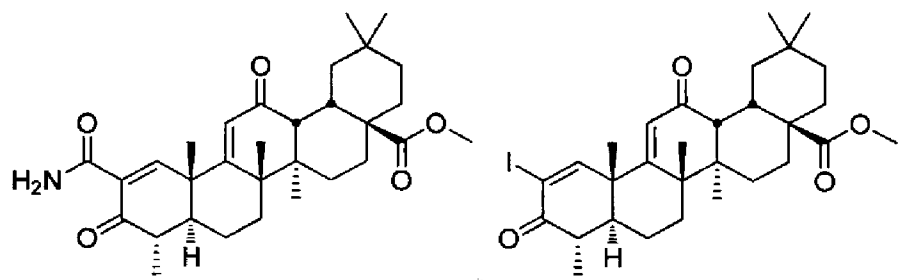
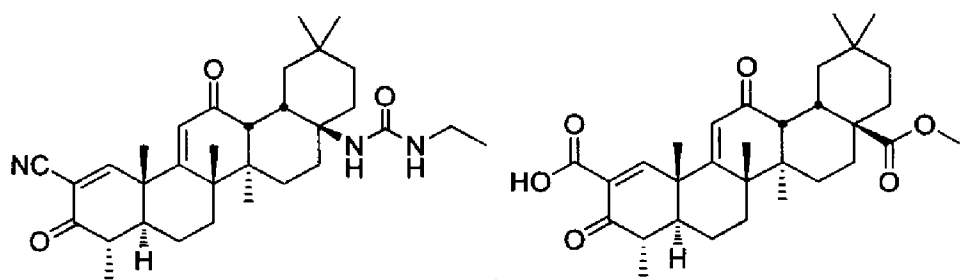
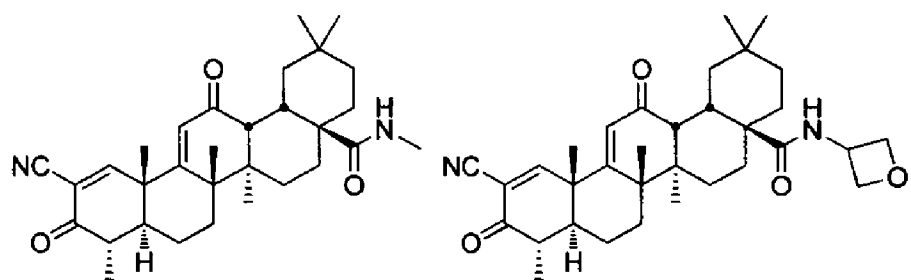
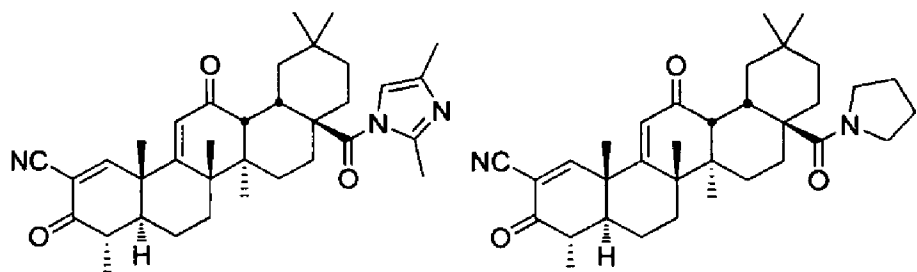
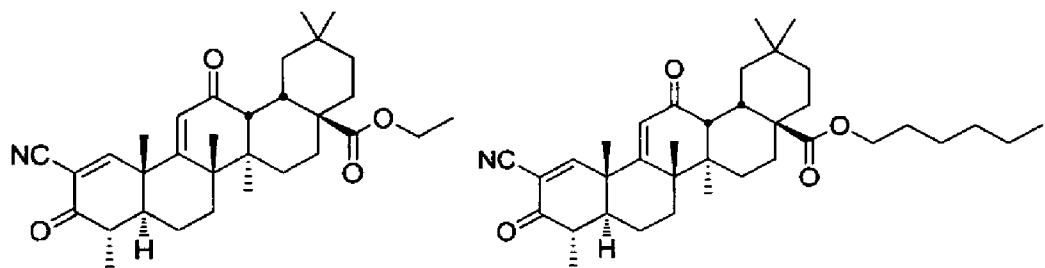
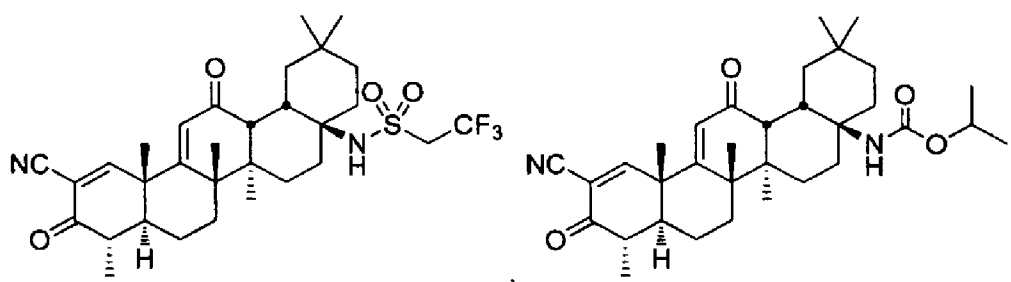
25

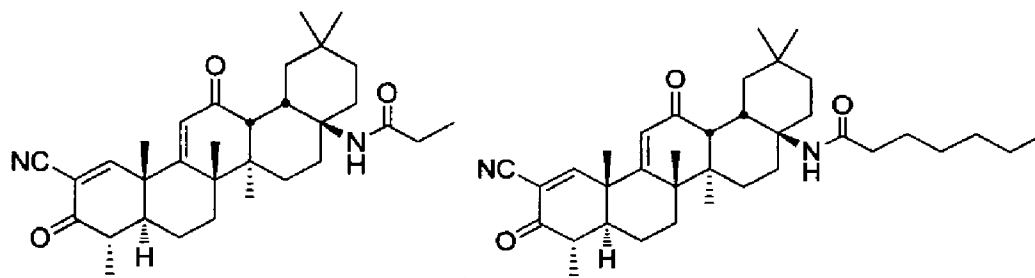
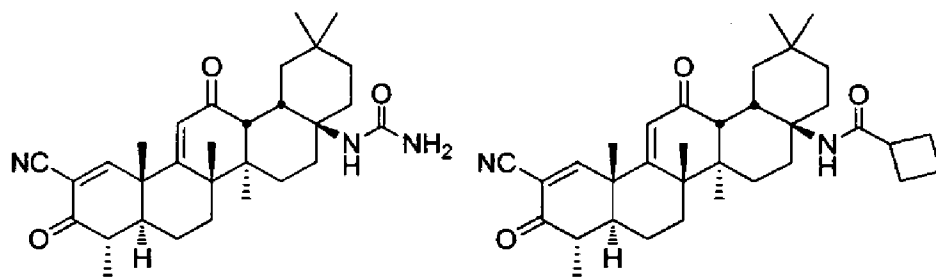
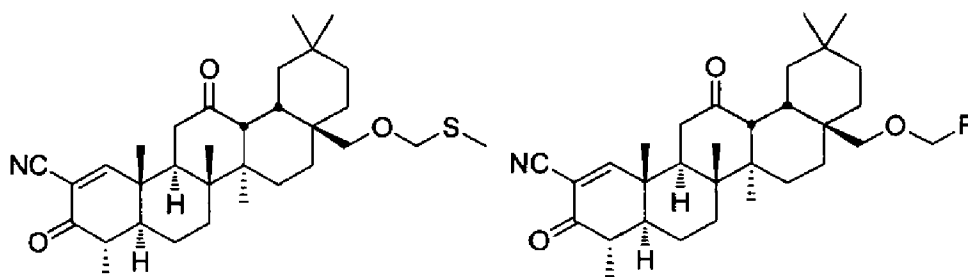
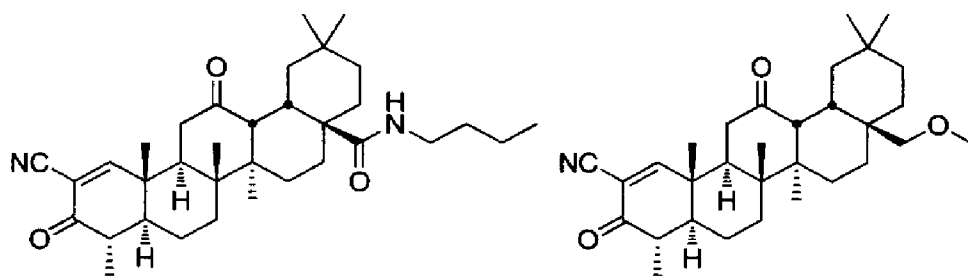
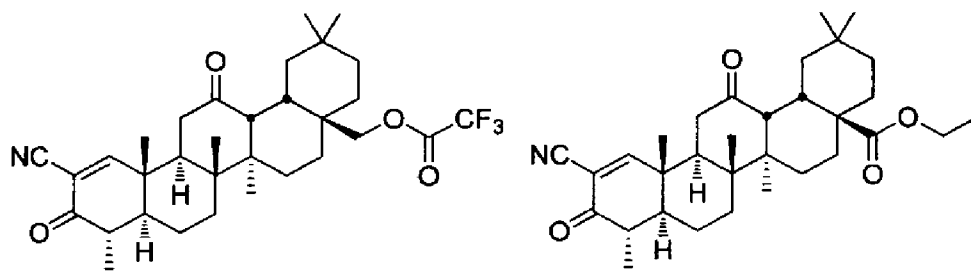
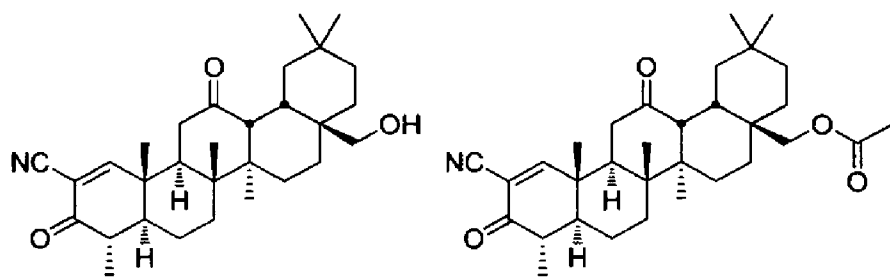
30

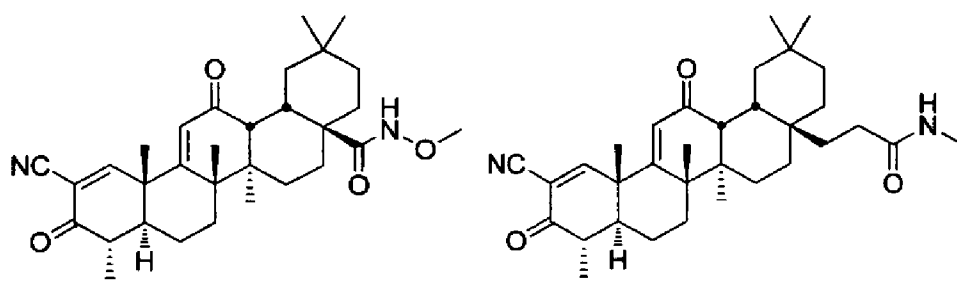
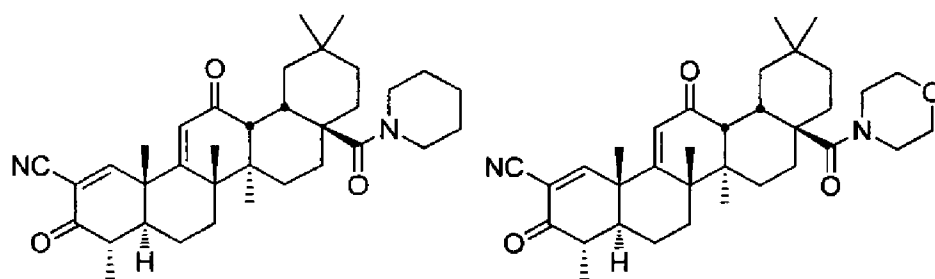
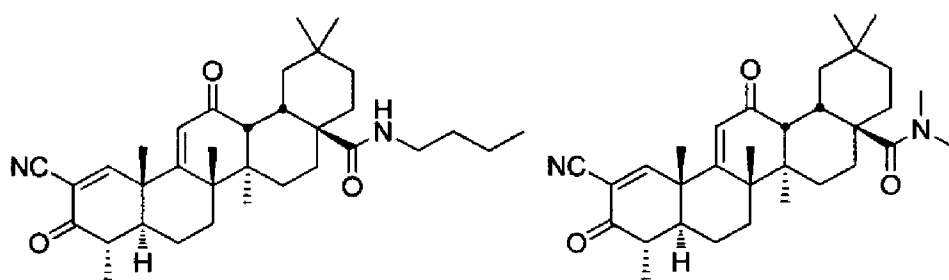
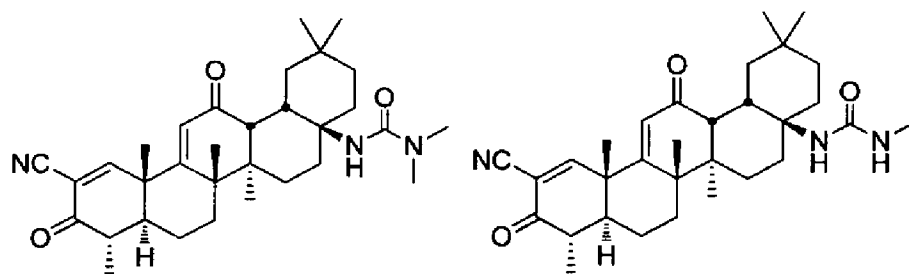
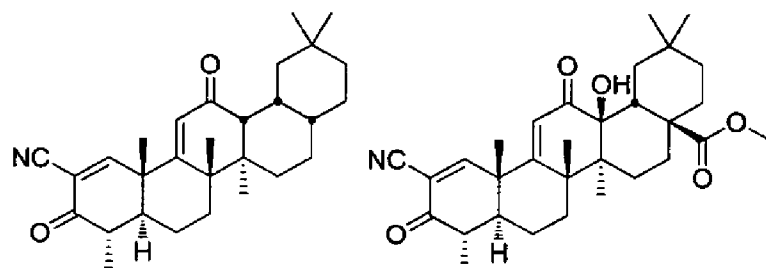
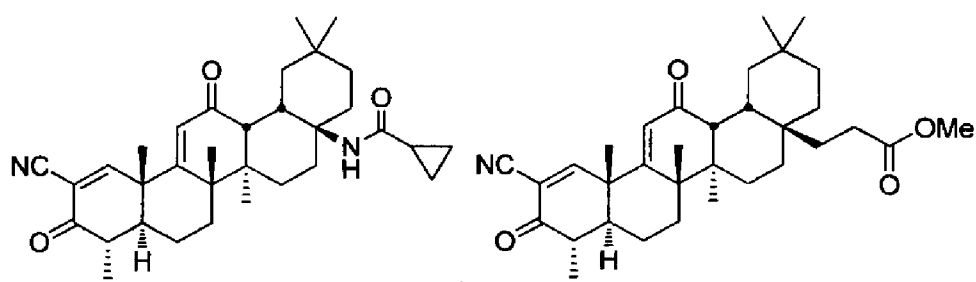


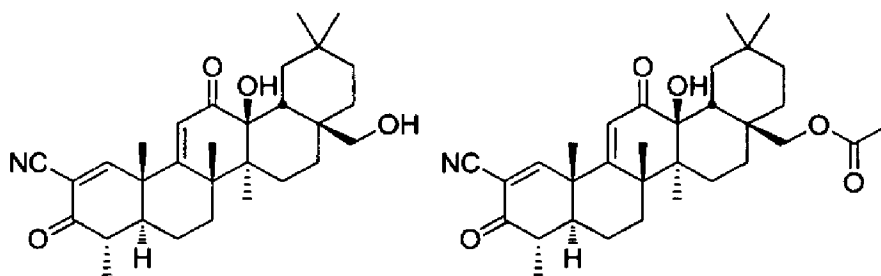
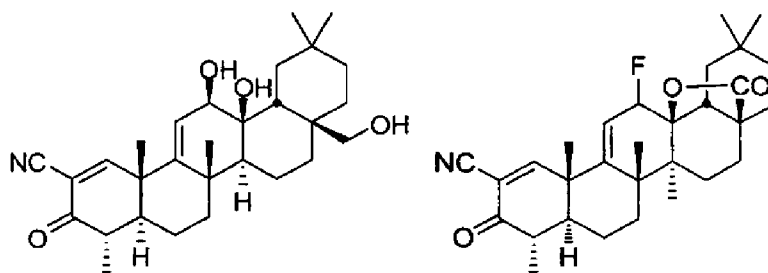
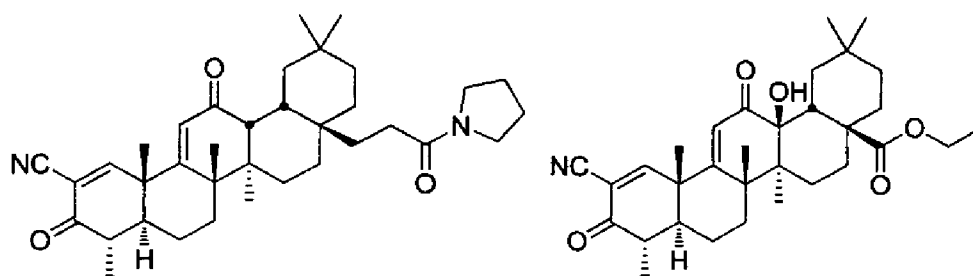
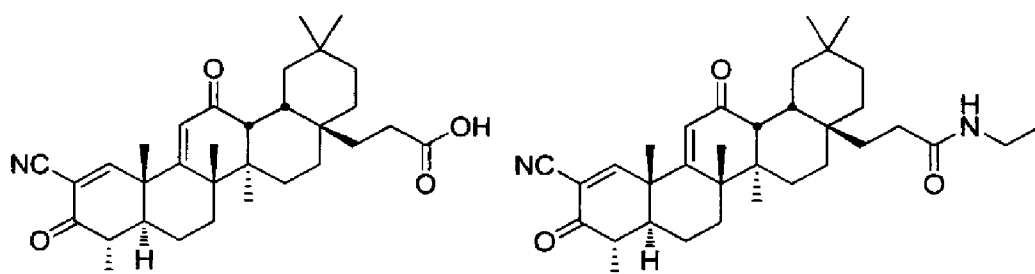
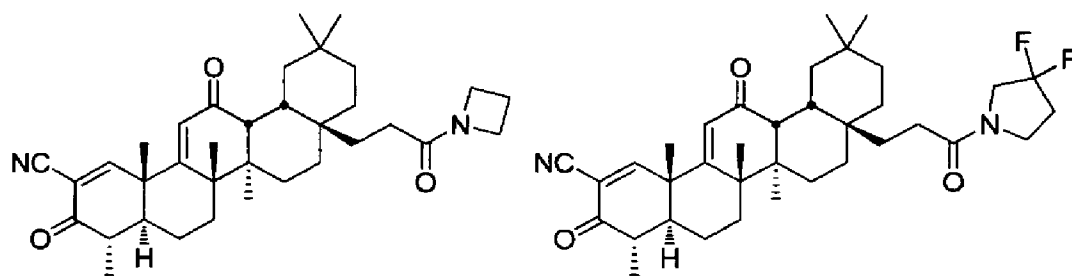
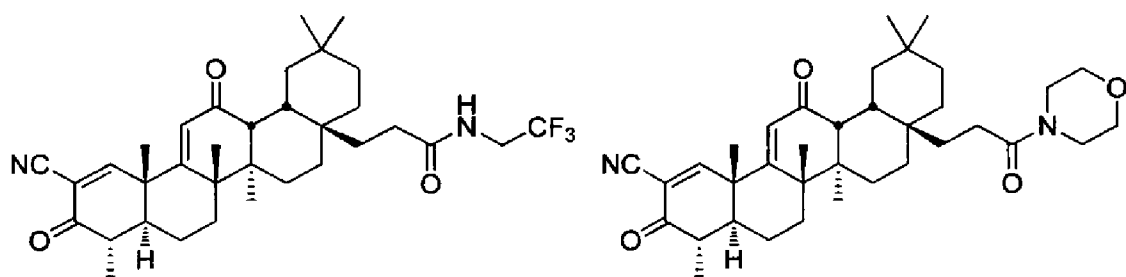


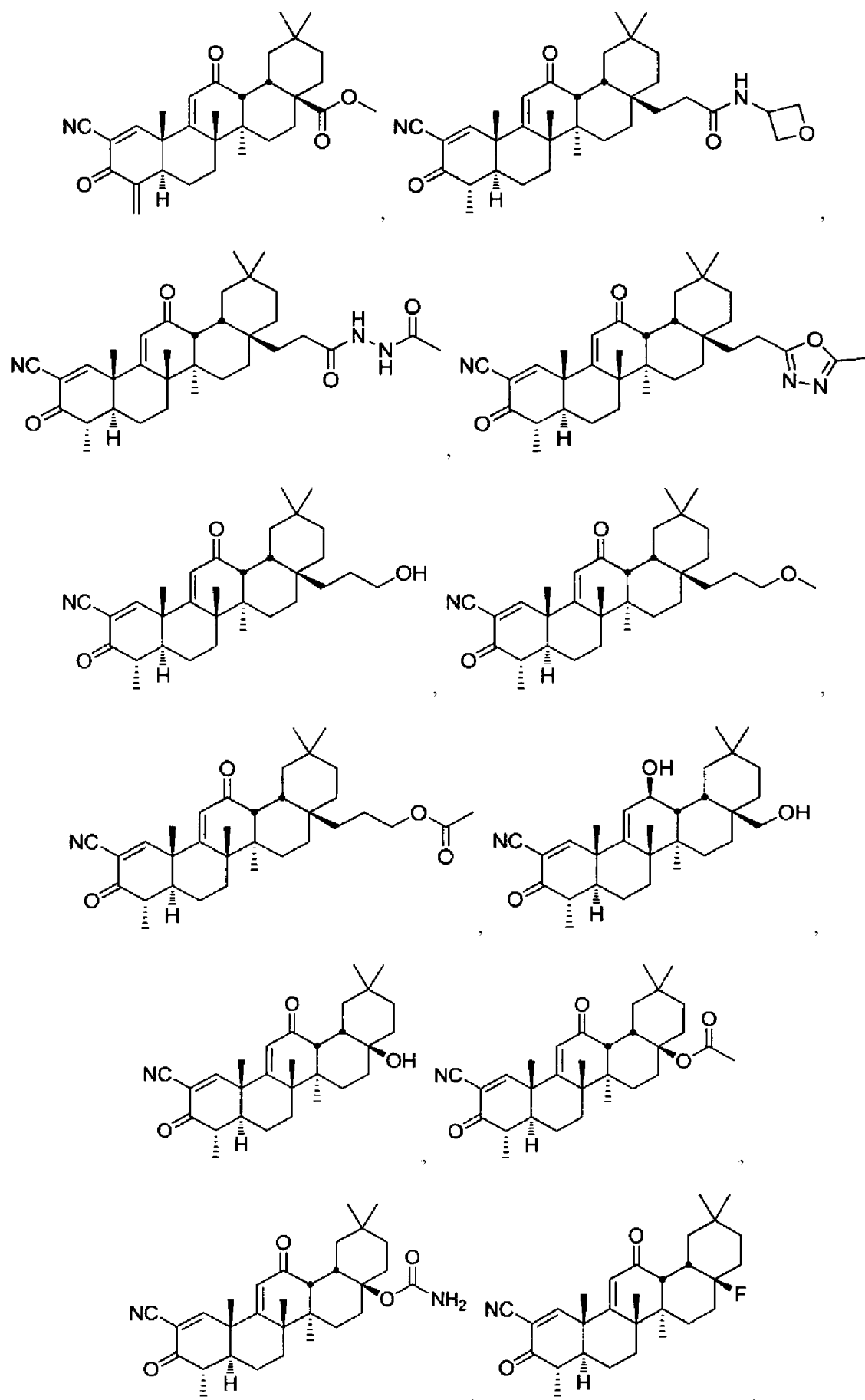


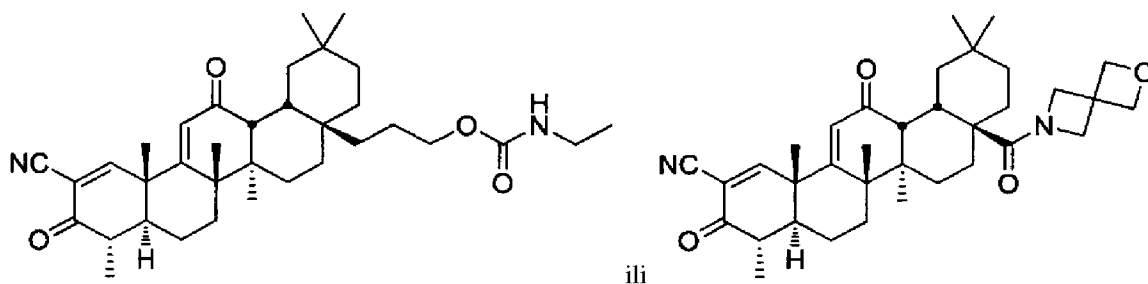












ili farmaceutski prihvatljiva sol ili tautomer u skladu s bilo kojom od gornjih kemijskih formula.

17. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži:

- a) spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16; i
- b) pomoćnu tvar.

18. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u terapiji.

19. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju i/ili sprječavanju bolesti ili poremećaja, gdje je bolest ili poremećaj rak, komplikacija lokaliziranog ili izlaganja cijelog tijela ionizirajućem zračenju, mukozitis kao posljedice terapije zračenjem ili kemoterapije, autoimuna bolest, kardiovaskularna bolest, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, akutno i kronično zatajenje organa, uključujući bubrežnu insuficijenciju i srčanu insuficijenciju, respiratorna bolest, dijabetes, komplikacija dijabetesa, teške alergije, odbacivanje presatka, reakcija presatka prema domaćinu, neurodegenerativna bolest, bolest oka, kronična bol, degenerativna bolest kostiju, uključujući osteoartritis i osteoporozu, upalna crijevna bolest, dermatitis, sepsa, poremećaj napadaja ili neuropsihijatrijski poremećaj.