



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2276493 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07J 63/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

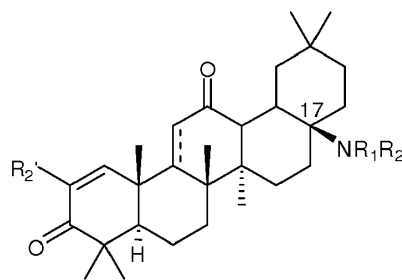
(21)	Translation Published	2019.01.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.11.14
(86)	European Application Nr.	09732992.4
(86)	European Filing Date	2009.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2011.01.26
(30)	Priority	2008.04.18, US, 46342 P 2008.11.04, US, 111269 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Reata Pharmaceuticals, Inc., 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063, USA
(72)	Inventor	ANDERSON, Eric, 602 Nicholas Ct., Southlake, TX 76092, USA JIANG, Xin, 920 Mill Trail, Coppell, TX 75019, USA VISNICK, Melean, 330 East Las Colinas Blvd.Unit 428, Irving, TX 75039, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: OLEANOLIC ACID DERIVATIVES WITH AMINO AND OTHER MODIFICATIONS AT C-17
(56)	References Cited:	HONDA, T. ET AL.: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, 1998, pages 2711-2714, XP002537196 cited in the application, SUN, H. ET AL.: BOTANICAL STUDIES, vol. 47, 2006, pages 339-368, XP008108435

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen:



hvor:

5 R_2' er:

cyano, hydroksy, halo eller amino; eller

fluoralkyl_(C≤8), alkoksy_(C≤8), aryloksy_(C≤8), acyloksy_(C≤8), alkylamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), amido_(C≤8), eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene; og R_1 og R_2 er uavhengig:

10 hydrogen; eller

alkyl_(C≤12), alkenyl_(C≤12), alkynyl_(C≤12), aryl_(C≤12), aralkyl_(C≤12),heteroaryl_(C≤12), heteroaralkyl_(C≤12), acyl_(C≤12), alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl_(C≤12), alkynylsulfonyl_(C≤12), arylsulfonyl_(C≤12), aralkylsulfonyl_(C≤12), heteroarylsulfonyl_(C≤12), heteroaralkylsulfonyl_(C≤12), eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene;

15 hvor:

"alkyl" er en ikke-aromatisk monovalent gruppe med et mettet karbonatom som festepunkt, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, ingen karbon-karbon dobbelt- eller trippelbindinger, og ingen andre atomer enn karbon og hydrogen;

20 "substituert alkyl" er en ikke-aromatisk monovalent gruppe med et mettet karbonatom som festepunkt, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, ingen karbon-karbon dobbelt- eller trippelbindinger, og minst ett atom uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, og S;

25 "alkenyl" er en monovalent gruppe med et ikke-aromatisk karbonatom som festepunkt, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, minst én ikke-aromatisk karbon-karbon dobbeltbinding, ingen karbon-karbon trippelbindinger, og ingen andre atomer enn karbon og hydrogen;

"substituert alkenyl" er en monovalent gruppe med et ikke-aromatisk karbonatom som festepunkt, minst én ikke-aromatisk karbon-karbon dobbeltbinding, ingen karbon-karbon trippelbindinger, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur,

og minst ett atom uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, O, F, Cl, Br, I, Si, P og S;

5 "alkynyl" er en monovalent gruppe med et ikke-aromatisk karbonatom som festepunkt, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, minst én karbon-karbon trippelbinding, og ingen andre atomer enn karbon og hydrogen;

"substituert alkynyl" er en monovalent gruppe med et ikke-aromatisk karbonatom som festepunkt og minst én karbon-karbon trippelbinding, en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, og minst ett atom uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, og S;

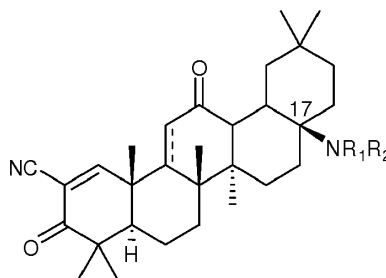
"acyl" er en monovalent gruppe med et karbonatom i en karbonylgruppe som festepunkt, oppviser videre en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, oppviser i tillegg ingen ekstra atomer som ikke er karbon eller hydrogen,

15 utover oksygenatomet i karbonylgruppen; og

"substituert acyl" er en monovalent gruppe med et karbonatom i en karbonylgruppe som festepunkt, oppviser videre en lineær eller forgrenet, syklo, syklisk eller asyklisk struktur, har videre minst ett atom, i tillegg til oksygenet i karbonylgruppen, uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, O, F, Cl, Br, I, Si, P og S;

20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en tautomer eller optisk isomer av samme.

2. Forbindelse ifølge krav 1, videre definert som:



hvor:

R₁ og R₂ er uavhengig:

25 hydrogen; eller

alkyl_(C≤12), alkenyl_(C≤12), alkynyl_(C≤12), aryl_(C≤12), aralkyl_(C≤12), heteroaryl_(C≤12), heteroaralkyl_(C≤12), acyl_(C≤12), alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl_(C≤12), alkynylsulfonyl_(C≤12), arylsulfonyl_(C≤12), aralkylsulfonyl_(C≤12), heteroarylsulfonyl_(C≤12), heteroaralkylsulfonyl_(C≤12) eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene;

5 eller farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller optisk isomer av samme.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R₁ og/eller R₂ omfatter en fluorgruppe.

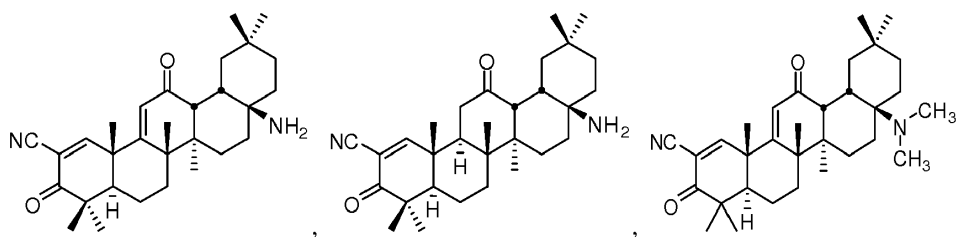
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R₁ og R₂ er hver uavhengig hydrogen, alkyl_(C≤8), aryl_(C≤10), aralkyl_(C≤10), heteroaryl_(C≤10), heteroaralkyl_(C≤10) eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene.

10 5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R₂ er acyl_(C≤10) eller substituert acyl_(C≤10).

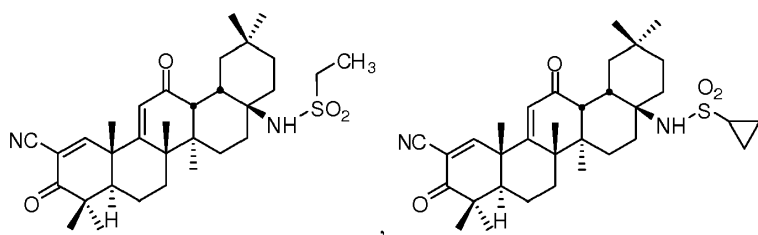
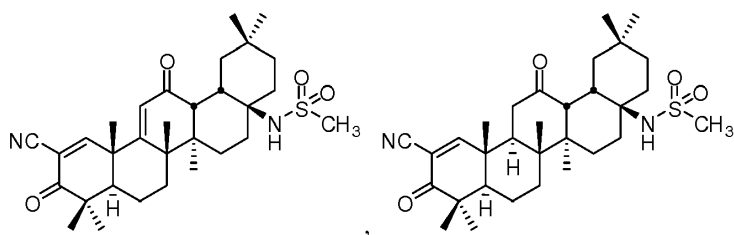
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvori bindingen som forener karbon 9 og karbon 11 er en dobbeltbinding.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori bindingen som forener karbon 9 og karbon 11 er en enkeltbinding.

8. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

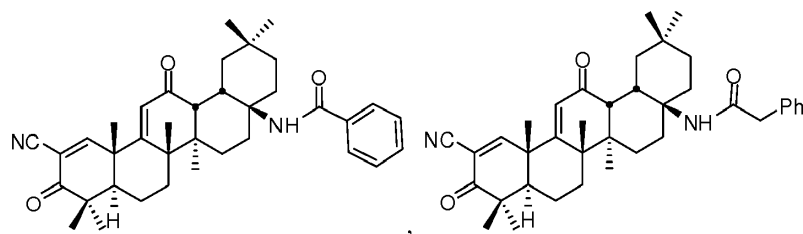
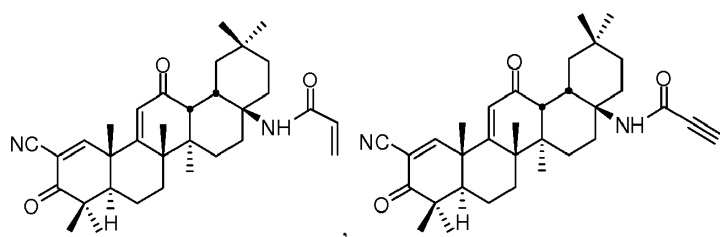
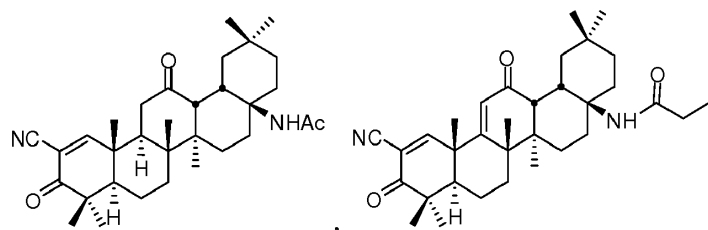
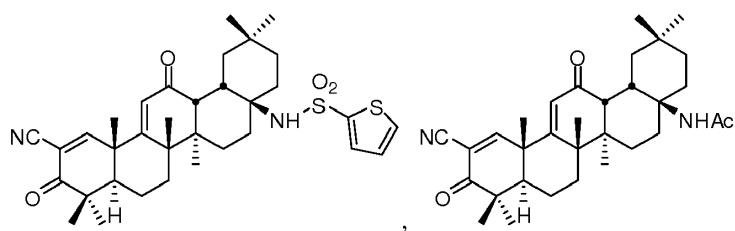
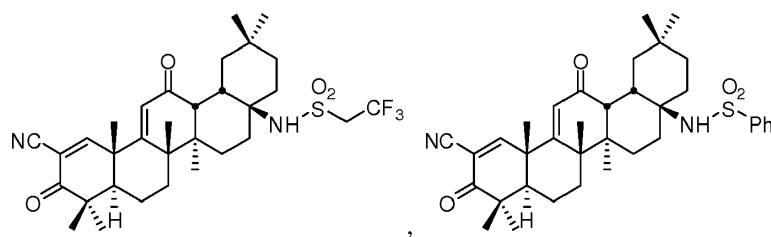


15



20

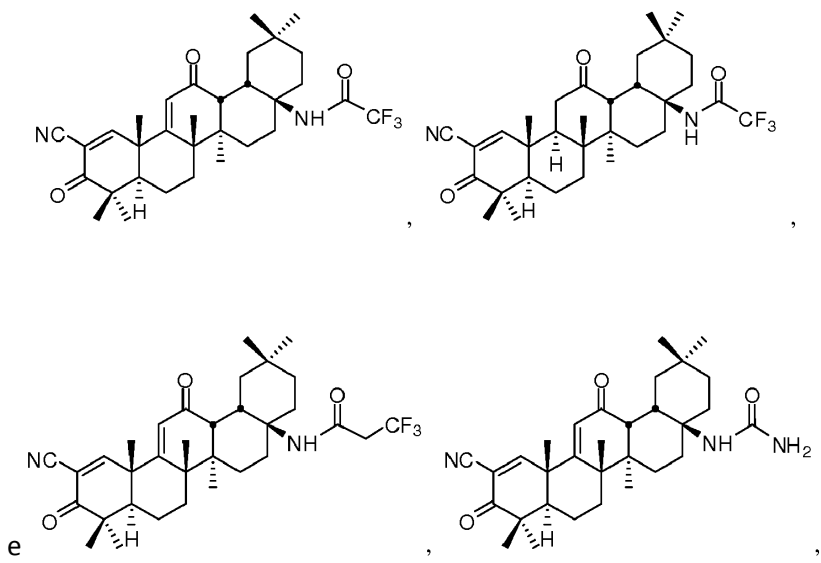
4



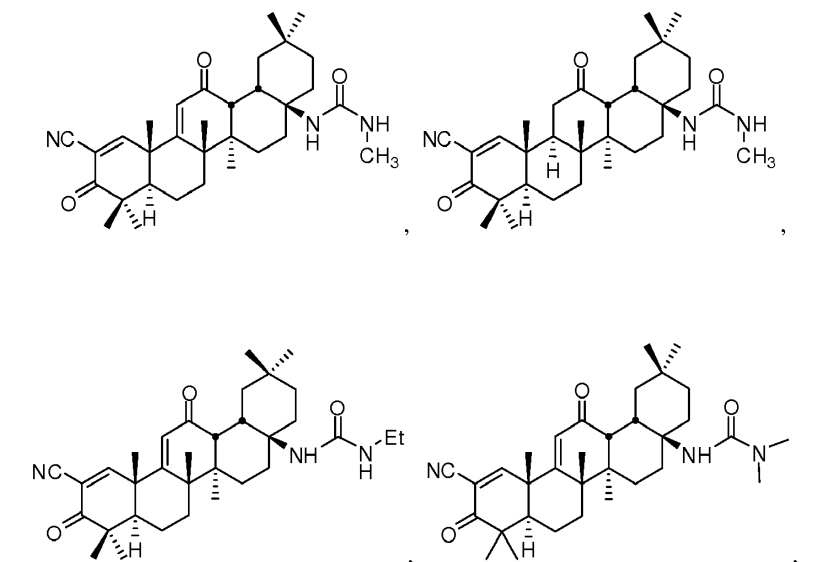
5

10

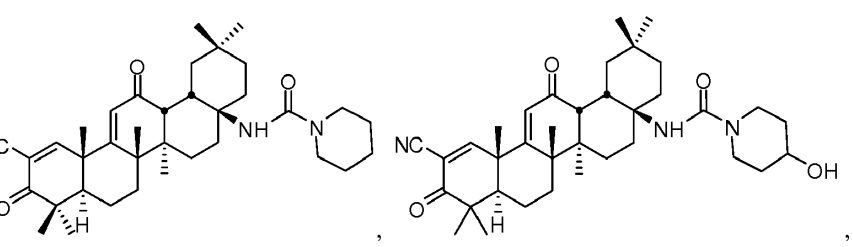
5



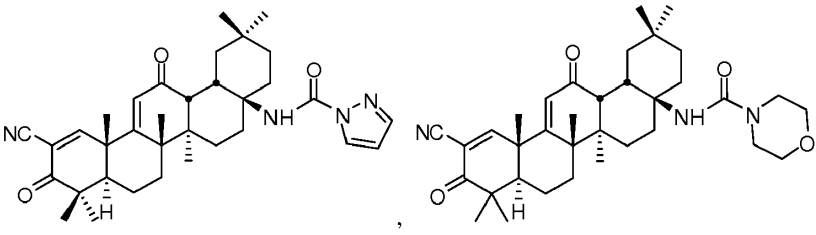
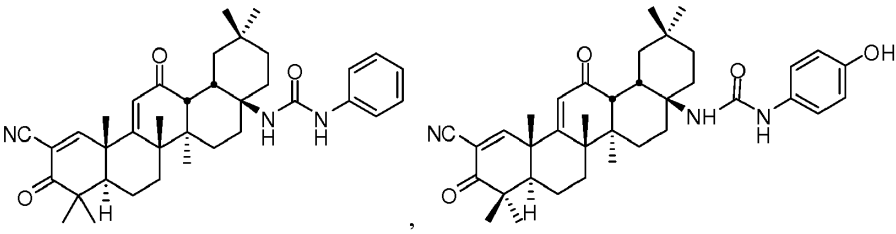
5



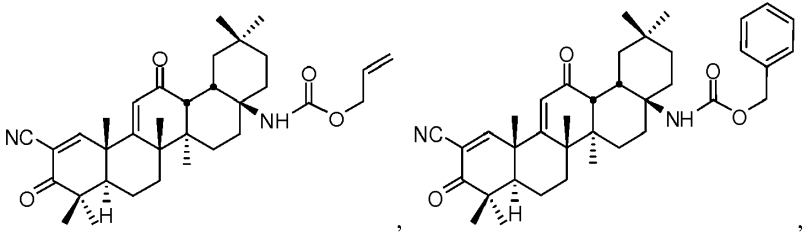
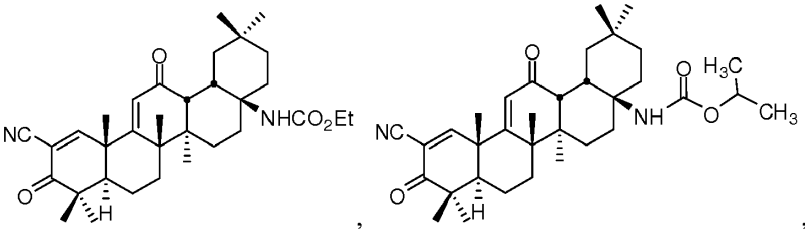
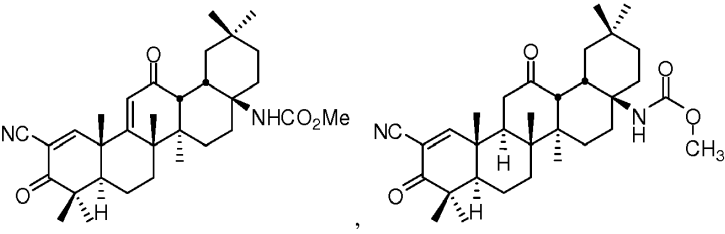
10



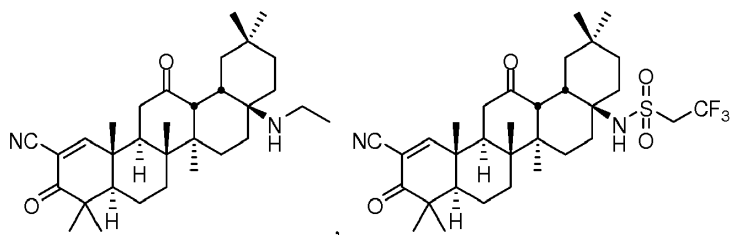
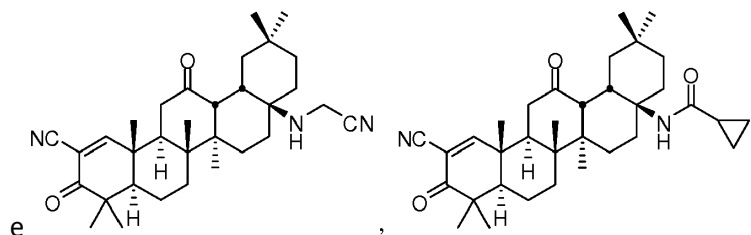
6



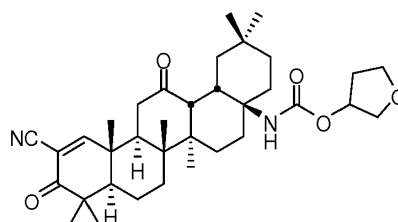
5



10



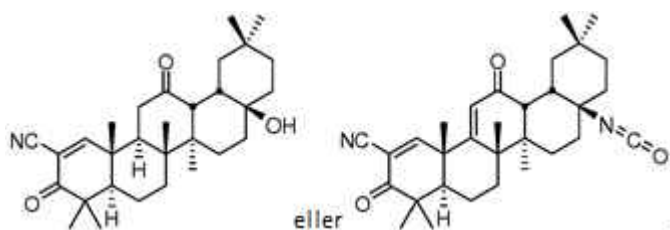
og



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

9. Forbindelse med formelen:



10 10. Farmasøytisk blanding som aktiv bestanddel omfatter en forbindelse i ifølge ett av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandlingen av kreft eller nyre/nyresykdom (RKD), eller i behandling eller forebygging av en sykdom med en inflammatorisk komponent, av en kardiovaskulær sykdom, av en autoimmun sykdom eller av en neurodegenerativ sykdom.

15 12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er en karsinom, en sarkom, en lymfom, en leukemi, en melanom, en mesoteliom, en multipel myelom, eller en seminom, eller hvori kreften er en kreft i blæren, blodet, knoklene, hjernen, brystet, sentralnervesystemet, kolon,

endometrium, spiserøret, den urogenitale kanal, hodet, strupehodet, leveren, lungene, halsen, eggstokkene, pankreas, prostata, milten, tynntarmen, tykktarmen, magen eller testiklene.

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori sykdommen med en inflammatorisk komponent er lupus, reumatoid artritt, en inflammatorisk tarmsykdom, særlig Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, en kardiovaskulær sykdom, diabetes, særlig type 1 eller type 2 diabetes, metabolsk syndrom (syndrom X), eller en hudsykdom, særlig psoriasis, akne eller atopisk dermatitt.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvori anvendelsen er for behandling av diabetes og én eller flere komplikasjoner forbundet med diabetes, særlig hvori komplikasjonene er valgt fra fedme, hypertensjon, aterosklerose, koronar hjertesykdom, slag, perifer vaskulær sykdom, nefropati, neuropati, myonekrose, retinopati og metabolsk syndrom (syndrom X).

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori den kardiovaskulære sykdommen er aterosklerose, kardiomyopati, kongenital hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt, myokarditt, reumatisk hjertesykdom, ventilisykdom, koronar arteriesykdom, endokarditt eller myokardialt infarkt.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori nevnte neurodegenerative sykdommen er valgt fra Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, multippel sklerose (MS), særlig primær progressiv, tilbakefallende-remitterende sekundær progressiv, eller progressiv tilbakefallende MS, Huntingtons sykdom og amyotrofisk lateral sklerose.

17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori (i) nevnte RKD resulterer fra en gifteksposering, særlig hvori gifteksposeringen resulterer fra et kontrastmiddel eller et medikament, slik som et kjemoterapeutika, (ii) nevnte RKD resulterer fra iskemi/reperfusjons-skade, diabetes, hypertensjon eller en autoimmun sykdom, (iii) hvori nevnte RKD er kronisk eller akutt RKD, eller (iv) subjektet som lider av nevnte RKD har undergått eller er undergått dialyse eller en nyretransplantasjon.