(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta:

HR P20240788 T1

HR P20240788 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 215/46 (2006.01)
C07D 215/44 (2006.01) ***C07D 401/12*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) ***C07D 405/14*** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) ***C07D 413/12*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) ***C07D 495/14*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) ***A61K 31/4985*** (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 27.09.2024.

(21) Broj predmeta: P20240788T

(22) Datum podnošenja : 29.03.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP2019014042
Datum podnošenja međunarodne prijave: 29.03.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19774768.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 29.03.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019189778
Datum međunarodne objave: 03.10.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3778573 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.02.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3778573 B1
Datum objave europskog patenta: 24.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 2018068816 (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.03.2018. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: JP

(73) Nositelj patenta: **Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP**

(72) Izumitelji:
Kenji Uchida, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Ryohei Kawai, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Keisuke Yamamoto, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Toshimi Kanai, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Hideo Ikota, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Takashi Imaeda, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP
Kei Yoshida, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, 100-0004 Tokyo, JP

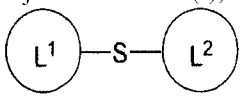
(74) Zastupnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SPOJ S PROTUTUMORSKOM AKTIVNOŠĆU**

HR P20240788 T1

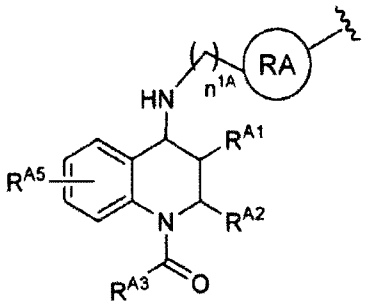
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time** što ga prikazuje sljedeća formula (I), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol:

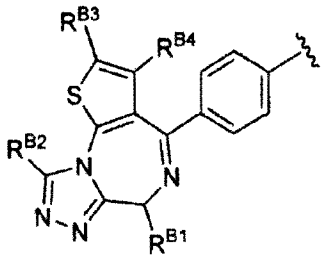


(I)

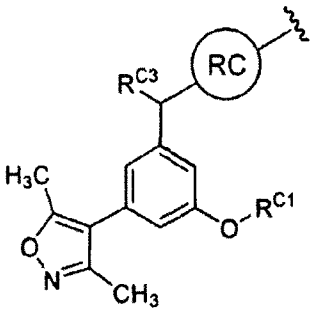
(gdje su L^1 i L^2 isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja skupinu koju prikazuje jedna formula koju se bira iz skupine koju čine sljedeće formule (A) do (F), a S predstavlja skupinu koju prikazuje jedna formula koju se bira iz skupine koju čine sljedeće formule (S1) do (S18):



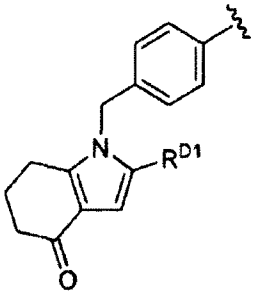
(A),



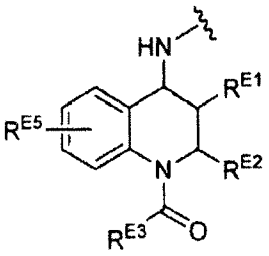
(B),



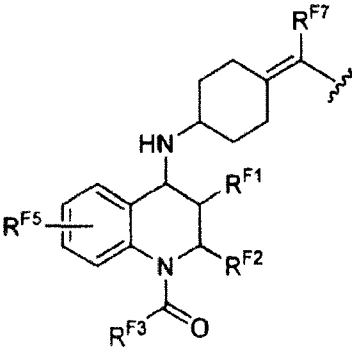
(C),



(D),



(E),



(F),

gdje:

valovita linija predstavlja mjesto vezanja na S,

R^{A1}, R^{A2} i R^{A3} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja atom vodika ili niži alkil,

R^{A5} predstavlja atom vodika, halogen, izborno supstitirani niži alkil, izborno supstitirani niži alkenil, izborno supstitirani tetrahidropiridinil, izborno supstitirani dihidro-1*H*-pirolil ili izborno supstitirani tetrahidro-1*H*-azepinil,

prsten RA predstavlja benzendiil, cikloalkandiil, piridindiil, piperidindiil, azetidindiil, pirolidindiil ili homopiperidindiil,

n^{1A} predstavlja 0 ili 1,

R^{B1} predstavlja atom vodika, izborno supstitirani niži alkoksikarbonilmetil, izborno supstitirani cikloalkiloksikarbonilmetil ili $-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$ (gdje su R^{B5} i R^{B6} isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja atom vodika ili izborno supstitirani niži alkil, ili predstavljaju izborno supstitiranu alifatsku heterocikličku skupina koja sadrži dušik, zajedno sa susjednim atomom dušika),

R^{B2} predstavlja izborno supstitirani niži alkil,

R^{B3} i R^{B4} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja halogen ili izborno supstitirani niži alkil,

R^{C1} predstavlja atom vodika, niži alkil ili niži alkanoil,

R^{C3} predstavlja atom vodika ili hidroksi,

prsten RC predstavlja benzendiil, piperidindiil, azetidindiil, pirolidindiil ili homopiperidindiil,

R^{D1} predstavlja izborno supstitirani niži alkil ili izborno supstitirani niži alkoksikarbonil,

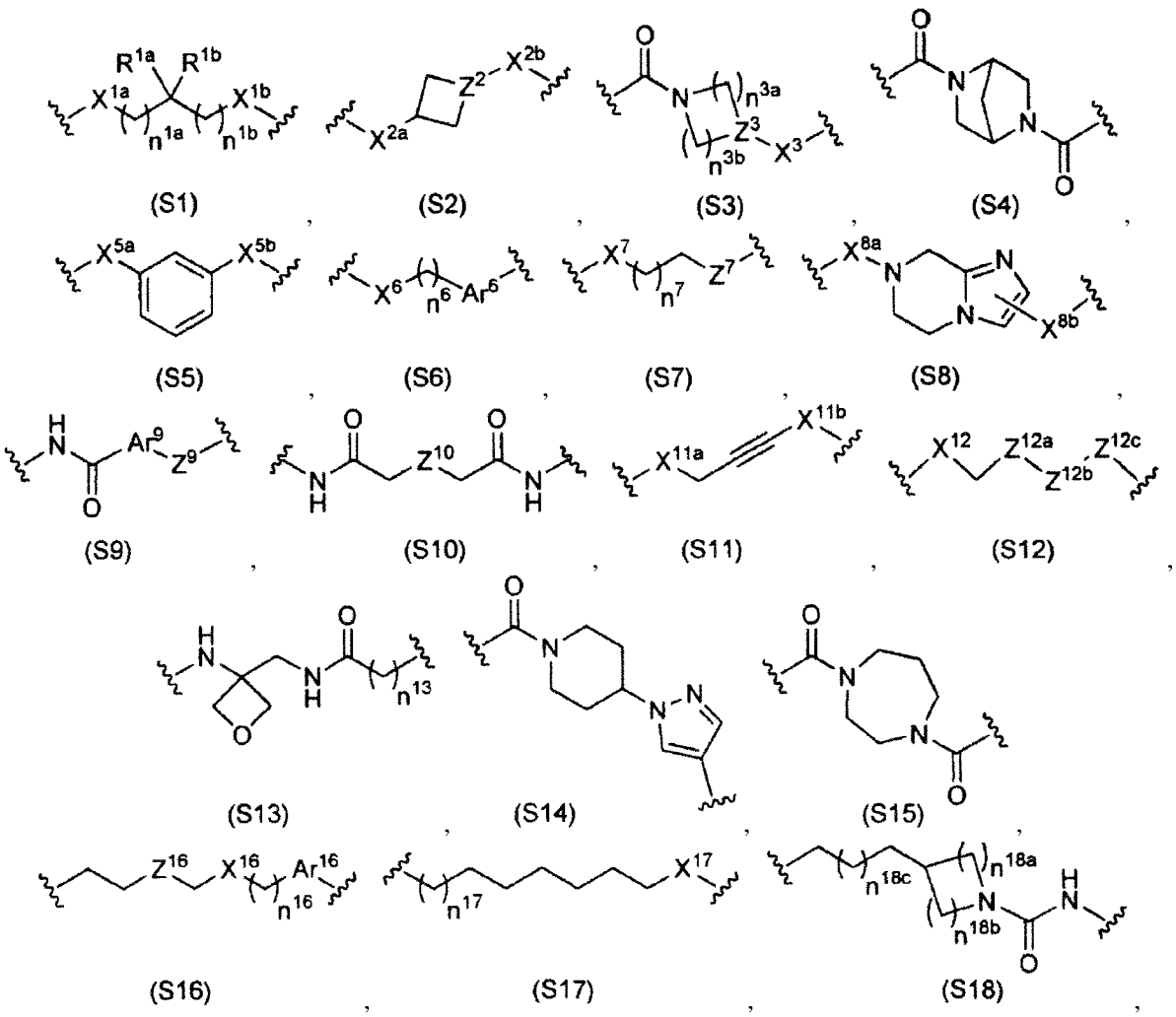
R^{E1} i R^{F1} imaju istu definiciju kao R^{A1},

R^{E2} i R^{F2} imaju istu definiciju kao R^{A2},

R^{E3} i R^{F3} imaju istu definiciju kao R^{A3},

R^{E5} i R^{F5} imaju istu definiciju kao R^{A5}, te

R^{F7} predstavlja atom vodika ili halogen);

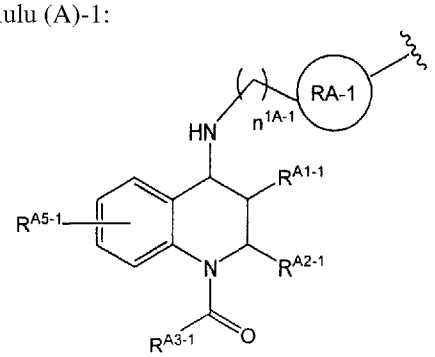


(gdje:
valovita linija predstavlja mjesto vezanja na L^1 ili L^2,
n^{1a} i n^{1b} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja 0 ili 1,
X^{1a} i X^{1b} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -OC(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH- (osim u slučajevima kada (i) X^{1a} je -NH-SO_2-, a X^{1b} je -SO_2-NH-, (ii) n^{1a} i n^{1b} su 0, X^{1a} je -C(=O)-NH-, -SO_2-NH-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH- ili -NH-C(=O)-NH-, a X^{1b} je -NH-C(=O)-, -NH-SO_2-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-, te (iii) X^{1a} je -OC(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-, a X^{1b} je -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NHC(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-),
R^{1a} predstavlja atom vodika, a R^{1b} predstavlja atom vodika ili niži alkil, ili R^{1a} i R^{1b} zajedno predstavljaju karbonil,
X^{2a} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH- ili -NH-SO_2-,
X^{2b} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2- ili -CH_2- (osim u slučaju kada je X^{2a} -NHSO_2-, a X^{2b} je -SO_2-NH-),
Z^2 predstavlja CH ili N (osim u slučajevima kada (i) Z^2 je N i X^{2b} je -NH-C(=O)-, -SO_2-NH- ili -NH-SO_2- i (ii) Z^2 je CH i X^{2b} je -CH_2-),
n^{3a} i n^{3b} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja 1 ili 2, X^3 predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -NH-C(=O)-NH- ili -NH-CH_2-, a Z^3 predstavlja CH ili N (osim u slučajevima kada (i) Z^3 je N, a X^3 je -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -NHC(=O)-NH- ili - NH-CH_2- i (ii) Z^3 je N, a n^{3a} ili n^{3b} je 1),
X^{5a} i X^{5b} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja - C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH- ili -NH-SO_2- (osim u slučaju kada je X^{5a} -NH-SO_2-, a X^{5b} je -SO_2-NH-),
n^6 predstavlja 1 ili 2,
Ar^6 predstavlja triazoldiil, oksadiazoldiil, pirazoldiil, tiofendiil ili tetrahidropiridindiil,
X^6 predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -CH_2-NH- ili -NH-C(=O)-NH- (osim u slučajevima kada (i) Ar^6 je oksadiazoldiil, pirazoldiil, tiofendiil, ili tetrahidropiridindiil, a X^6 je -NH-SO_2- i (ii) n^6 je 1, Ar^6 je pirazoldiil ili tetrahidropiridindiil, a X^6 je -C(=O)-NH-, -SO_2-NH-, -CH_2-NH- ili -NHC(=O)-NH-),
X^7 predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH- ili -NH-C(=O)-NH-,

n^7 predstavlja 1, 2 ili 3,
Z^7 predstavlja S, SO ili SO_2,
X^{8a} predstavlja -C(=O)-, $-CH_2-$ ili -NH-C(=O)-,
X^{8b} predstavlja vezu, -C(=O)-, $-CH_2-$ ili -CH(OH)-,
Ar^9 predstavlja triazoldiil ili oksazoldiil,
Z^9 predstavlja CH_2 ili NH (osim u slučajevima kada (i) Ar^9 je triazoldiil, a Z^9 je NH i (ii) Ar^9 je oksazoldiil, a Z^9 je CH_2),
Z^{10} predstavlja O ili NH,
X^{11a} predstavlja -C(=O)-NH-, $-SO_2-NH-$ ili -NH-C(=O)-NH-,
X^{11b} predstavlja -C(=O)-NH- ili -C(=O)-,
X^{12} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, $-SO_2-NH-$ ili -NH-C(=O)-NH-,
Z^{12a} predstavlja CH_2 ili NH (osim u slučaju kada je X^{12} -C(=O)-NH-, $-SO_2-NH-$ ili -NH-C(=O)-NH-, a Z^{12a} je NH),
Z^{12b} predstavlja CH_2 ili O (osim u slučaju kada je Z^{12a} NH, a Z^{12b} je O),
Z^{12c} predstavlja vezu, CH_2, ili O (osim u slučajevima kada (i) Z^{12b} je O, a Z^{12c} je O i (ii) Z^{12a} je NH, a Z^{12c} je CH_2 ili O),
n^{13} predstavlja 0, 1 ili 2,
n^{16} predstavlja 1 ili 2,
Z^{16} predstavlja vezu, CH_2 ili O,
X^{16} predstavlja $-CH_2-O-$, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- ili -NH-C(=O)-NH- (osim u slučaju kada je Z^{16} O, a X^{16} je -NH-C(=O)- ili -NH-C(=O)-NH-),
Ar^{16} predstavlja triazoldiil, oksadiazoldiil ili pirazoldiil osim u slučajevima kada (i) X^{16} je $-CH_2-O-$, a Ar^{16} je oksadiazoldiil ili pirazoldiil i (ii) n^{16} je 1, X^{16} je -C(=O)-NH- ili -NH-C(=O)-NH-, a Ar^{16} je pirazoldiil),
n^{17} predstavlja 1 ili 2,
X^{17} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, $-NH-SO_2-$ ili -NH-C(=O)-NH-, te
n^{18a}, n^{18b} i n^{18c} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja 1 ili 2.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), (B), (C), (D) ili (F), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), (B), (C) ili (D), a S je skupina koju prikazuje formula (S1).
3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S2).
4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), (B) ili (C), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), a S je skupina koju prikazuje formula (S3).
5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S4) ili (S5).
6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), (B), (C) ili (D), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), (B) ili (D), a S je skupina koju prikazuje formula (S6).
7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S7).
8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S8).
9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S9).
10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S10).
11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A) ili (B), a S je skupina koju prikazuje formula (S11).
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S12), (S13), (S14) ili (S15).
13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što L^1 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (E), L^2 predstavlja skupinu koju prikazuje formula (A), a S je skupina koju prikazuje formula (S16), (S17) ili (S18).

14. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što formula (A) ima sljedeću formulu (A)-1:

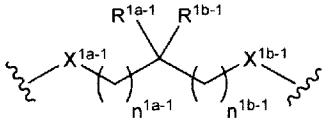


(A)-1 ,

gdje:

valovita linija predstavlja mjesto vezanja na S,
R^{A1-1} predstavlja atom vodika,
R^{A2-1} i R^{A3-1} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja alkil koji ima 1 do 5 atoma ugljika,
R^{A5-1} predstavlja atom vodika, atom fluora, izborno supstitirani alkil koji ima 1 do 5 atoma ugljika, izborno supstitirani alkenil koji ima 2 do 6 atoma ugljika, ili izborno supstitirani tetrahidropiridinil,
prsten RA-1 predstavlja benzendiil, cikloalkandiil, piridindiil ili piperidindiil, te
n^{1A-1} predstavlja 0 ili 1.

15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što S ima sljedeću formulu (S1)-1:

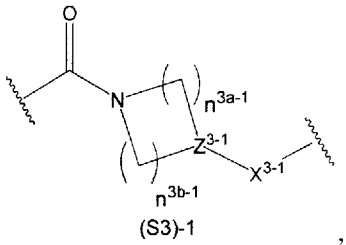


(S1)-1 ,

gdje:

valovita linija predstavlja mjesto vezanja na L^1 ili L^2,
n^{1a-1} i n^{1b-1} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja 0 ili 1,
X^{1a-1} i X^{1b-1} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO_2-NH-, -NH-SO_2-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH- (osim u slučajevima kada (i) X^{1a-1} je -$NHSO_2$-, a X^{1b-1} je -SO_2-NH-, (ii) n^{1a-1} i n^{1b-1} su 0, X^{1a-1} je -C(=O)-NH-, -SO_2-NH-, -O-C(=S)-NH-, -OC(=O)-NH- ili -NH-C(=O)-NH-, a X^{1b-1} je -NH-C(=O)-, -NH-SO_2-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-, te (iii) X^{1a-1} je -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-, a X^{1b-1} je -O-C(=S)-NH-, -OC(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- ili -NH-C(=O)-NH-), te
R^{1a-1} predstavlja atom vodika, a R^{1b-1} predstavlja atom vodika ili alkil koji ima 1 do 5 atoma ugljika, ili R^{1a-1} i R^{1b-1} zajedno predstavljaju karbonil.

16. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 4, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što S ima sljedeću formulu (S3)-1:

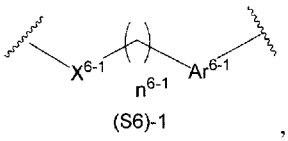


(S3)-1 ,

gdje:

valovita linija predstavlja mjesto vezanja na L^1 ili L^2,
n^{3a-1} i n^{3b-1} su isti ili različiti, od kojih svaki predstavlja 1 ili 2,
X^{3-1} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH- ili -NH-CH_2-, te
Z^{3-1} predstavlja CH ili N (osim u slučajevima kada (i) Z^{3-1} je N, a X^{3-1} je -NH-C(=O)-, -NH-C(=O)-NH- ili -NH-CH_2- i (ii) Z^{3-1} je N, a n^{3a-1} ili n^{3b-1} je 1.

17. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 6, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što S ima sljedeću formulu (S6)-1:



(S6)-1 ,

gdje:

valovita linija predstavlja mjesto vezanja na L^1 ili L^2,

n^{6-1} predstavlja 1 ili 2,

Ar^{6-1} predstavlja triazoldiil, oksadiazoldiil, pirazoldiil, tiofendiil ili tetrahidropiridindiil, te

X^{6-1} predstavlja -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- ili -CH_2-NH-, osim u slučaju kada (i) n^{6-1} je 1, Ar^{6-1} je pirazoldiil ili tetrahidropiridindiil, a X^{6-1} je -C(=O)-NH- ili -CH_2-NH-.

18. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.
19. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi kao medikament.
20. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju ili sprječavanju raka.