

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200931843**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **21.10.2009**

C07D 471/00 A61K 31/00
A61P 29/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
31.08.2018

(97) Objava evropske patentne prijave:
EP 3106463 A1, 21.12.2016

(30) Prednostna pravica:
22.10.2008 US 107616 P

(97) Objava evropskega patenta:
EP 3106463 B1, 28.02.2018

(96) Evropska patentna prijava:
21.10.2009 EP 16166461.0

(72) Izumitelji: **HAAS Julia, Boulder, CO 80301, US;**
ANDREWS Steven W., Boulder, CO 80301, US;
JIANG Yutong, Boulder, CO 80301, US;
ZHANG Gan, Boulder, CO 80301, US

(73) Imetnik: **Array Biopharma, Inc.,**
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **SPOJINE SUBSTITUIRANEGA PIRAZOLO(1,5-)PIRIMIDINA KOT INHIBITORJI TRK KINAZE**

Array Biopharma, Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

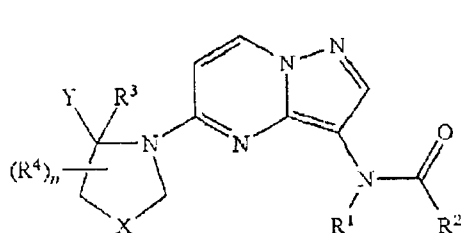
EP 3 106 463 B1

MIP-9740-SI

Spojine substituiranega pirazolo[1,5-]pirimidina kot inhibitorji TRK kinaze

Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo (I):



ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, kjer:

R^1 predstavlja H ali (1-6C alkil);

R^2 je NR^bR^c ; kjer NR^bR^c tvori 5 do 6 členski heterociklični obroč, ki ima obročni heteroatom, ki je dušik in ima neobvezno drugi obročni heteroatom ali skupino, izbrano izmed N, O in SO_2 , kjer je heterociklični obroč oblikovan z NR^bR^c neobvezno substituiran z enim ali dvema substituentoma neodvisno izbranimi iz skupine, ki vsebuje OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metil, etil, izopropil, $CO_2C(CH_3)_3$ in okso;

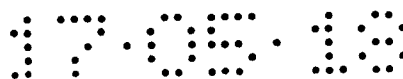
Y je fenil neobvezno substituiran z enim ali več substituenti neodvisno izbranimi iz skupine, ki vsebuje (1-4C)alkoksi, CF_3 in CHF_2 ;

X je $-CH_2-$;

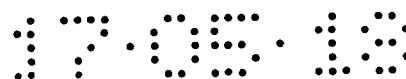
R^3 je H ali (1-4C alkil);

vsak R^4 je neodvisno izbran iz skupine, ki vsebuje halogen, (1-4C)alkil, OH, (1-4C)alkoksi, NH_2 , $NH(1-4C alkil)$ in CH_2OH ; in n je 0, 1 ali 2.

2. Spojina po zahtevku 1, kjer je Y fenil neobvezno substituiran z enim ali dvema halogenima atomoma, prednostno z enim ali dvema atomoma fluora.
3. Spojina po zahtevku 1 ali 2, kjer je n 0 ali 1.



4. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 3, kjer je R^3 vodik.
5. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 4, kjer je R^1 vodik.
6. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 5, kjer je spojina s formulo (I) izbrana iz skupine, ki vsebuje:
 - (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamid;
 - (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamid;
 - (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksirolidin-1-karboksamid;
 - (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroksirolidin-1-karboksamid;
 - (R)-N-(5-(2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamid;
 - (S)-tert-butil 4-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(karbamoil)-2-metilpiperazin-1-karboksilat;
 - (S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-karboksamid;
 - (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-izopropilpiperazin-1-karboksamid;
 - (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazin-1-karboksamid;
 - (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-karboksamid;
 - N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-karboksamid;
 - (S)-tert-butil 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(karbamoil)-2-metilpiperazin-1-karboksilat;
 - (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-karboksamid hidroklorid;



(S)-N-(5-((R)-2-(3-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-(2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-kloro-5-fluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

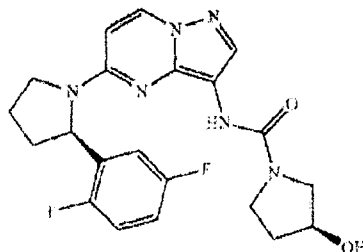
(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoksifenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamid;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoksifenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamid;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidin-1-karboksamid;
 ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

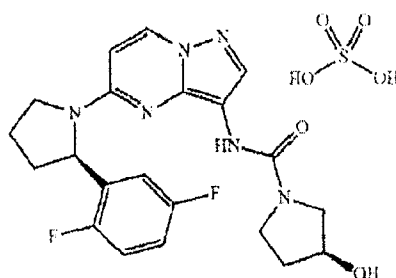
7. Spojina po kateremkoli zahtevku od 1 do 6, kjer je spojina s formulo (I) trifluoroacetatna sol, sol hidrogen sulfata ali hidrokloridna sol.

8. Spojina po zahtevku 1, kjer je spojina:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidin-1-karboksamid ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol.

9. Spojina po zahtevku 8, kjer je spojina:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirrolidin-1-karboksamid sulfat.

10. Farmacevtski sestavek, ki vsebuje spojino po kateremkoli zahtevku od 1 do 9 in farmacevtsko sprejemljivo redčilo ali nosilec.

DJUKIĆ DUŠAN
Zastopnik:
Marko Mijenta