



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240780 T1

HR P20240780 T1

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

(51) MKP:

C07D 491/16 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
C07D 491/12 (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.09.2024.

(21) Broj predmeta: P20240780T

(22) Datum podnošenja : 05.07.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2016040972
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.07.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16821872.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.07.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017007759
Datum međunarodne objave: 12.01.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3319969 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.05.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3319969 B1
Datum objave europskog patenta: 03.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 201562188846 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.07.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201562218672 P 15.09.2015. US

(73) Nositelj patenta: **Turning Point Therapeutics, Inc., 3580 Carmel Mountain Road, San Diego, CA 92130, US**

(72) Izumitelji: **Jingrong J. Cui, 10628 Science Center Drive, Ste. 225, San Diego, CA 92121, US**
Evan W. Rogers, 10628 Science Center Drive, Ste. 225, San Diego, CA 92121, US

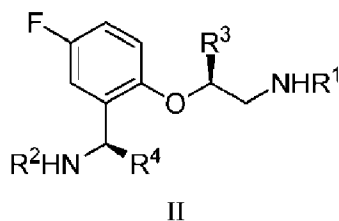
(74) Zastupnik: **Odvjetnik Marin Karuza, 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POLIMORF DIARIL MAKROCIKLA**

HR P20240780 T1

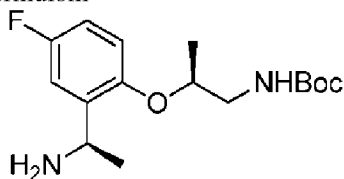
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Kristalni polimorfni oblik slobodne baze (7S,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f[1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(SH)-ona.
2. Kristalni polimorfni oblik prema patentnom zahtjevu 1, pri čemu kristalni polimorfni oblik ima obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pik pri difrakcijskom kutu (2θ) od 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 ; ili obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži pikove pri difrakcijskim kutovima (2θ) od 9.4 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.5 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 i 27.4 ± 0.1 .
3. Kristalni polimorfni oblik prema patentnom zahtjevu 1 koji ima obrazac difrakcije rendgenskih zraka na prahu kao što je prikazano na SL. 1.
4. Kristalni polimorfni oblik prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, pri čemu termogram diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) ima točku topljenja od oko 345.5°C , po izboru pri čemu je termogram DSC kao što je prikazano na SL. 2.
5. Farmaceutska kompozicija koja sadrži kristalni polimorfni oblik prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva.
6. Spoj formule II

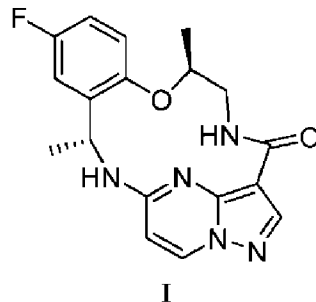


pri čemu su R^1 i R^2 svaki nezavisno H ili PG, pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil.

7. Spoj prema patentnom zahtjevu 6, pri čemu R^1 i R^2 su PG.
8. Spoj prema patentnom zahtjevu 6, pri čemu R^2 je H.
9. Spoj prema patentnom zahtjevu 6 ili 8, pri čemu R^1 je H.
10. Spoj prema patentnom zahtjevu 6 ili 8, pri čemu R^1 je PG.
11. Spoj prema patentnom zahtjevu 6 ili 9, pri čemu R^2 je PG.
12. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 11, pri čemu su R^3 i R^4 metil.
13. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 12, pri čemu PG je Boc.
14. Spoj prema patentnom zahtjevu 6 sa formulom

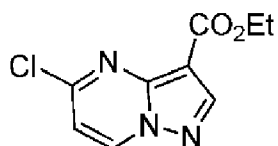


15. Postupak za dobivanje spoja formule I



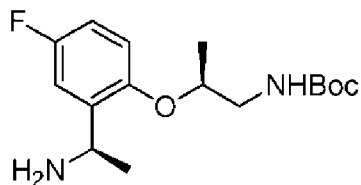
koji obuhvaća

- (a) dovođenje u kontakt spoja formule A



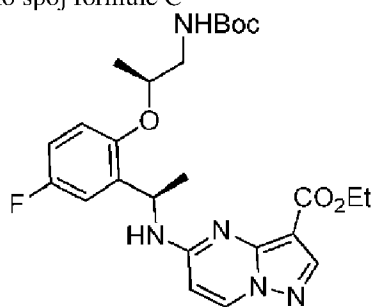
A

sa spojem formule B-14



B-14

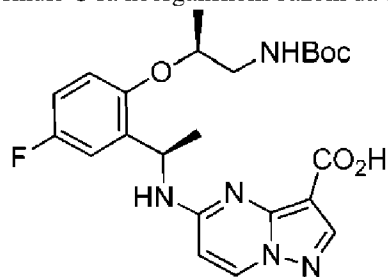
u prisustvu baze da bi se dobilo spoj formule C



C

; ili

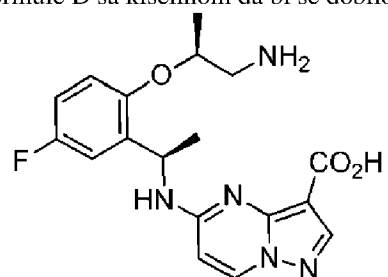
(b) dovođenje u kontakt spoj formule C sa neorganskom bazom da bi se dobilo spoj formule D



D

; ili

(c) dovođenje u kontakt spoj formule D sa kiselinom da bi se dobilo spoj formule E

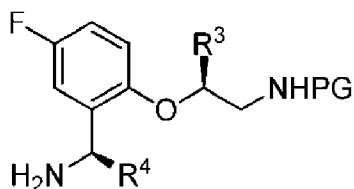


E

; ili

(d) dovođenje u kontakt spoj formule E sa bazom u prisustvu fosfinatnog reagensa da bi se dobilo spoj formule I.

16. Postupak za dobivanje spoja formule B



B

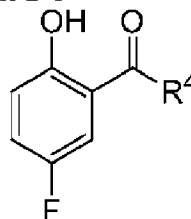
pri čemu

PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; i

R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;

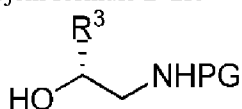
koji obuhvaća

(a) dovođenje u kontakt spoja formule B-1



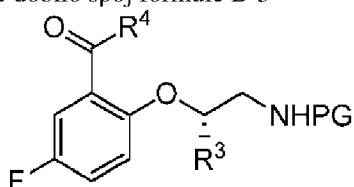
B-1

pri čemu R^4 je C_1 - C_4 alkil; sa spojem formule B-2R



B-2R

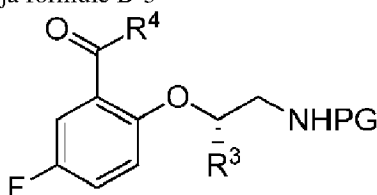
pri čemu R^3 je C_1 - C_4 alkil, i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena, i Ts; u prisustvu azodikarboksilatnog reagensa i fosfinskog reagensa da bi se dobilo spoj formule B-3



B-3

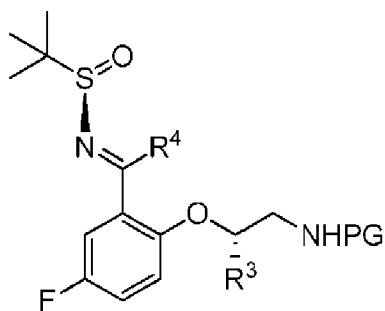
pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;

(b) dovođenje u kontakt spoja formule B-3



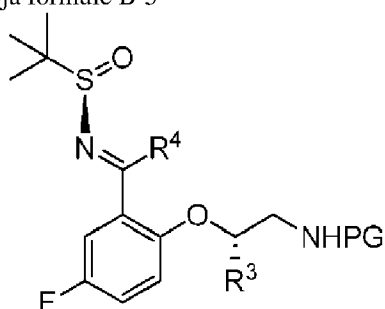
B-3

pri čemu PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena, i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; sa (R)-2-metil-2-propansulfinamidom da bi se dobilo spoj formule B-5



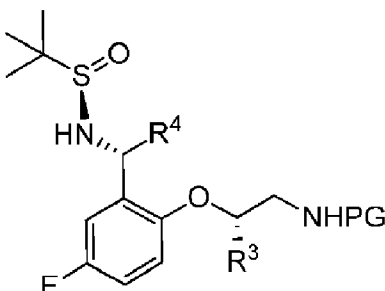
B-5

- pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;
- (c) dovođenje u kontakt spoja formule B-5



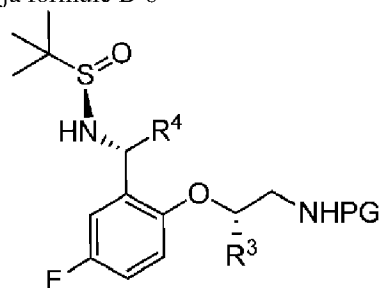
B-5

- pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; sa redukcijskim sredstvom da bi se dobilo spoj formule B-6



B-6

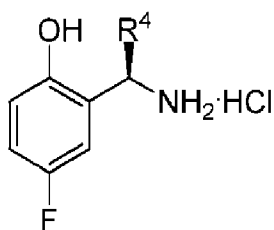
- pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;
- (d) dovođenje u kontakt spoja formule B-6



B-6

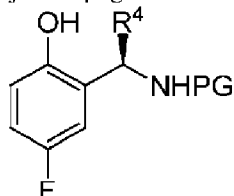
- pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena, i Ts; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; sa jednim reagensom da bi se dobilo spoj formule B;
- ili

- (a) regiranje spoja formule B-7



B-7

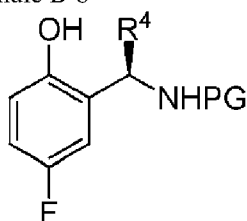
pri čemu R^4 je C_1 - C_4 alkil; pod uvjetima pogodnim za dobivanje spoja formule B-8



B-8

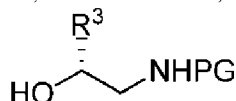
pri čemu R^4 je C_1 - C_4 alkil; i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts;

(b) dovođenje u kontakt spoja formule B-8



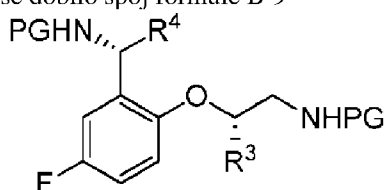
B-8

pri čemu R^4 je C_1 - C_4 alkil; i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; sa spojem formule B-2R



B-2R

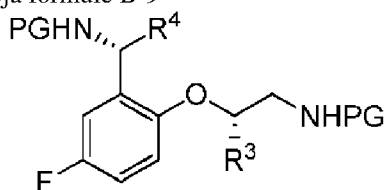
pri čemu R^3 je C_1 - C_4 alkil, i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; u prisustvu azodikarboksilatnog reagensa i fosfinskog reagensa da bi se dobilo spoj formule B-9



B-9

pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; i R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;

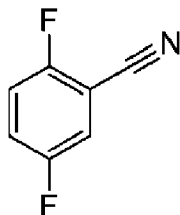
(c) dovođenje u kontakt spoja formule B-9



B-9

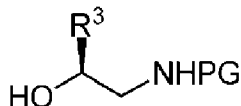
pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; sa neorganskom bazom da bi se dobilo spoj formule B; ili

(a) reagiranje spoja formule B-10



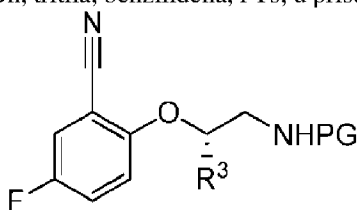
B-10

sa spojem formule B-2S



B-2S

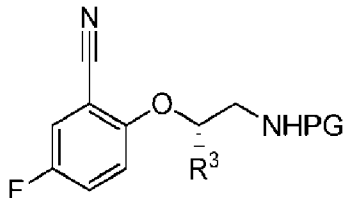
pri čemu R^3 je C_1 - C_4 alkil, i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena, i Ts; u prisustvu baze da bi se dobilo spoj formule B-11



B-11

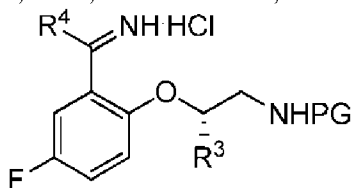
pri čemu R^3 je C_1 - C_4 alkil, i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena, i Ts;

(b) dovođenje u kontakt spoja formule B-11



B-11

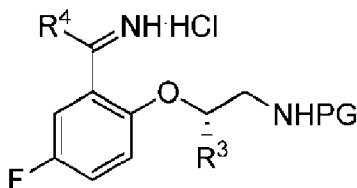
pri čemu R^3 je C_1 - C_4 alkil, a PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; sa nukleofilom da bi se dobilo spoj formule B-12



B-12

pri čemu su R^3 i R^4 svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil, i PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts;

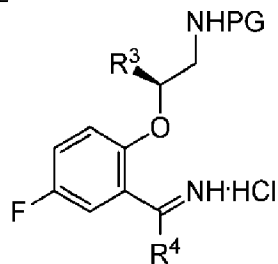
(c) dovođenje u kontakt spoj formule B-12



B-12

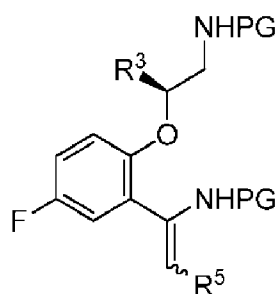
pri čemu su R^3 i R^4 svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil, a PG je odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; sa redukcionim sredstvom da bi se dobilo spoj formule B; ili

(a) reagiranje spoja formule B-12



B-12

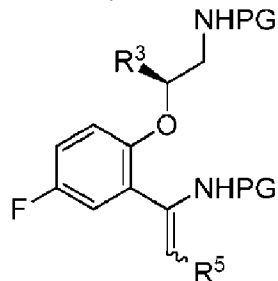
pri čemu je PG odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts; R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; pod uvjetima pogodnim za dobivanje spoja formule B-13



B-13

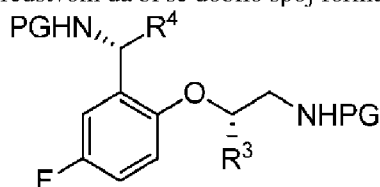
pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; R^3 je C_1 - C_4 alkil; a R^5 je C_1 - C_3 alkil;

(b) dovođenje u kontakt spoja formule B-13



B-13

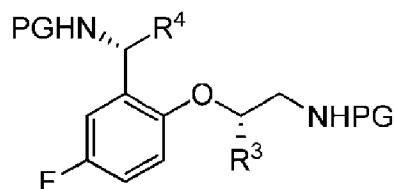
pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; R^3 je C_1 - C_4 alkil; a R^5 je C_1 - C_3 alkil; sa redukcijskim sredstvom da bi se dobilo spoj formule B-9



B-9

pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil;

(c) dovođenje u kontakt spoja formule B-9



B-9

pri čemu je svaka PG nezavisno odabrana iz grupe koja se sastoji od FMOC, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetila, ftalimida, Bn, tritila, benzilidena i Ts, pod uvjetom da je svaka PG različita; a R^3 i R^4 su svaki nezavisno C_1 - C_4 alkil; sa neorganskom bazom da bi se dobilo spoj formule B.

- 5 17. Kristalni polimorfni oblik prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, ili farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 5, za primjenu u liječenju raka kod ljudi, po izboru, pri čemu rak je odabran iz grupe koja se sastoji od raka pluća, rak pluća nemalih stanica, rak pluća malih stanica, raka kostiju, raka gušterače, raka kože, raka glave ili vrata, hepatocelularnog karcinoma, kožnog ili intraokularnog melanoma, raka materice, raka jajnika, raka rektuma, raka anusa, raka želuca, raka debelog crijeva, raka dojke, karcinoma jajovoda, karcinoma endometrijuma,
- 10 karcinoma grlića materice, karcinoma vagine, karcinoma vulve, Hodgkinove bolesti, gastričnih i ezofago-gastričnih karcinoma, raka endokrinog sistema, raka štitne žlijezde, raka paratiroidne žlijezde, raka nadbubrežne žlijezde, sarkoma mekog tkiva, raka uretre, raka penisa, raka prostate, kronične ili akutne leukemije, limfocitnih limfoma, kao što su anaplastični limfom velikih stanica, raka mjehura, raka bubrega ili uretera, karcinoma bubrežnih stanica,
- 15 karcinoma bubrežne karlice, neoplazmi centralnog nervnog sistema (CNS), glioblastoma, primarnog CNS limfoma, tumora kralježnične moždine, glioma moždanog stabla, adenoma hipofize, inflamatornih miofibroblastičnih tumora, i njihovih kombinacija,
- dalje po izboru pri čemu je rak rak pluća nemalih stanica.