

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

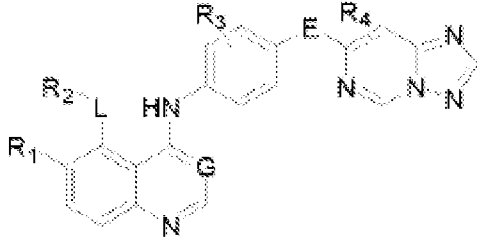
**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS**  
**PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN**  
**FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

- (10) **FI/EP4360713 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS**  
**ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT**  
**TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **27.12.2024**  
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **30.10.2024**  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**C07D 487/04** ( 2006 . 01 )  
**A61K 31/517** ( 2006 . 01 )  
**A61P 35/00** ( 2006 . 01 )
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP23219357.3**  
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.09.2019**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **01.05.2024**  
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
18.09.2018 WO WOPCT/CN2018/106098 13.06.2019 WO WOPCT/CN2019/091078

- (73) Haltija - Innehavare - Holder  
**1• F. Hoffmann-La Roche AG**, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, (CH)
- (72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor  
**1• ZHOU, Ding**, Shanghai, 200230, (CN)  
**2• CHENG, Ziqiang**, Shanghai, 201203, (CN)
- (74) Asiamies - Ombud - Agent  
**Papula Oy**, P.O.Box 981, 00101 Helsinki, (FI)
- (54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention  
**KINATSOLIINIJOHDANNAISIA KASVAIMIA ESTÄVINÄ AINEINA**  
**QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS**

## PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava (IVb):



(IVb)

- 5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  
 G on C(R<sub>5</sub>) tai N;  
 E on O, NH tai S;  
 L on valittu ryhmästä, jonka muodostavat O, S ja N(R<sub>6</sub>);  
 kukin R<sub>1</sub> on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, syaani, nitro,  
 10 hydroksyyli, alkyyli, alkenyyli, alkynylyli, heteroalkyyli, heteroalkenylyli, heteroalkynylyli,  
 tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön  
 heterosyklyyli, arylyli, N(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>) ja O(R<sub>9</sub>), jossa mainitut sykloalkyyli ja heterosyklyyli on  
 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti  
 ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, syaani, nitro, hydroksyyli, karboksi, karbamoyyli,  
 15 asyyli, alkyyli, alkenyyli, alkynylyli ja halogeenialkyyli;  
 R<sub>2</sub> on valittu ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön  
 sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, jossa mainitut alkyyli,  
 sykloalkyyli ja heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä,  
 joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, syaani, nitro,  
 20 hydroksyyli, karboksi, karbamoyyli, alkyyli, alkenyyli, alkynylyli, halogeenialkyyli,  
 tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli ja N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>);  
 R<sub>6</sub> on vety tai alkyyli; tai  
 kun L on N(R<sub>6</sub>), R<sub>2</sub> ja R<sub>6</sub> muodostavat yhdessä niihin sitoutuneen typpiätomien kanssa 3–10-  
 jäsenen tyydyttyneen tai osittain tyydyttymättömän heterosyklyylirenkaan, joka sisältää  
 25 mahdollisesti yhden tai useamman lisäheteroatomien, jotka on valittu N:n, O:n ja S:n joukosta,  
 jossa mainittu 3–10-jäseninen heterosyklyylirenkas on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai  
 useammalla ryhmällä, jotka on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni,  
 syaani, nitro, karboksi, karbamoyyli, alkyyli, alkenyyli, alkynylyli, halogeenialkyyli,

tyydyttynyt ja osittain tyydyttymätön sykloalkyyli ja  $N(R_{10})(R_{11})$ ;

$R_3$  ja  $R_4$  on valittu kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni, syaani, nitro, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli ja alkoksyyli;

$R_5$  on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, halogeeni ja syaani;

- 5  $R_7$  ja  $R_8$  on valittu kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, heteroalkyyli, heteroalkenyyli, heteroalkynyyli, asyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, aryyli, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli, jossa mainitut alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, asyyli, sykloalkyyli, heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, aryyli, aryylialkyyli, heteroaryyli, heteroaryylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, heteroalkyyli, heteroalkenyyli, heteroalkynyyli, alkyyliamino, tyydyttynyt ja osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt ja osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, joka on mahdollisesti substituoitu alkyylillä, aryyllillä ja heteroaryyllillä; tai
- 10

- $R_7$  ja  $R_8$  muodostavat yhdessä niihin sitoutuneen typpiätomien kanssa 3–10-jäsenisen tyydyttyneen tai osittain tyydyttymättömän heterosyklyylin, joka sisältää mahdollisesti yhden tai useamman lisäheteroatomien, jotka on valittu  $N:n$ ,  $O:n$ ,  $S:n$ ,  $SO:n$ ,  $SO_2:n$  ja  $NR_{12:n}$  joukosta, jossa mainittu heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat okso, halogeeni, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, syaani, nitro, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi, atsido, aryyli, heteroaryyli, aryylialkyyli, heteroaryylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli;
- 20

- 25  $R_9$  on valittu ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, asyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, jossa mainitut alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, asyyli, sykloalkyyli ja heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, alkoksyyli, asyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, syaani, nitro, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi, atsido, aryyli, heteroaryyli, aryylialkyyli, heteroaryylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli;
- 30

$R_{10}$  ja  $R_{11}$  on valittu kumpikin itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat vety, alkyyli,

alkenylyli, alkynylyli, heteroalkyyli, heteroalkenylyli, heteroalkynylyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, arylyli, arylylialkyyli, heteroarylyli, heteroarylylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli, jossa mainitut alkyyli, alkenylyli, alkynylyli, sykloalkyyli, 5 heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, arylyli, arylylialkyyli, heteroarylyli, heteroarylylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti alkyylin, alkenylylin, alkynylylin, heteroalkyylin, heteroalkenylylin, heteroalkynylylin, tyydyttyneen tai osittain tyydyttymättömän sykloalkyylin, tyydyttyneen tai osittain tyydyttymättömän heterosyklyylin, arylylin ja 10 heteroarylylin joukosta; tai

$R_{10}$  ja  $R_{11}$  muodostavat yhdessä niihin sitoutuneen typpiatomin kanssa 3–10-jäsenisen tyydyttyneen tai osittain tyydyttymättömän heterosyklyylirenkaan, joka sisältää mahdollisesti yhden tai useamman lisäheteroatomin, jotka on valittu N:n, O:n, S:n, SO:n, SO<sub>2</sub>:n ja NR<sub>12</sub>:n 15 joukosta, jossa mainittu heterosyklyylirengas on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat okso, halogeeni, alkyyli, alkenylyli, alkynylyli, tyydyttynyt ja osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt ja osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, sykloalkyylialkyyli, syaani, nitro, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi, atsidio, arylyli, heteroarylyli, arylylialkyyli, heteroarylylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli;

$R_{12}$  on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, alkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, arylyli, arylylialkyyli, heteroarylyli, heteroarylylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli, jossa mainitut 20 alkyyli, sykloalkyyli, heterosyklyyli, arylyli, arylylialkyyli, heteroarylyli, heteroarylylialkyyli ja heterosyklyylialkyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin on valittu itsenäisesti halogeenin, alkyylin, alkenylylin, alkynylylin, tyydyttyneen ja 25 osittain tyydyttymättömän sykloalkyylin, tyydyttyneen ja osittain tyydyttymättömän heterosyklyylin, sykloalkyylialkyylin, syaanin, nitron, arylylin, heteroarylylin, arylylialkyylin, heteroarylylialkyylin ja heterosyklyylialkyylin joukosta;

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, 30 jossa G on N.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa E on O.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1–3 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä

suola, jossa  $R_1$  on valittu vedystä,  $N(R_7)(R_8)$ :sta,  $O(R_9)$ :stä ja tyydyttyneestä tai osittain tyydyttymättömästä heterosyklyylistä, joka on mahdollisesti substituoitu asyyllillä.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1–4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_1$  on  $O(R_9)$  ja  $R_9$  on valittu ryhmästä, jonka muodostavat alkyyli, asyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli ja tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, jossa mainittu alkyyli, sykloalkyyli ja heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka valitaan itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli alkenyyli, alkynyyli, asyyli ja alkoksyyli.
6. Jonkin patenttivaatimuksista 1–5 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_1$  on  $O(R_9)$  ja  $R_9$  on valittu ryhmästä, jonka muodostavat  $C_{1-6}$ -alkyyli,  $C_{1-6}$ -asyyli, 3–6-jäseninen tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli ja 3–6-jäseninen tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön heterosyklyyli, jossa mainittu alkyyli, asyyli, sykloalkyyli ja heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka valitaan itsenäisesti halogeenista, alkyylistä ja alkoksyylistä.
7. Jonkin patenttivaatimuksista 1–6 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_1$  on  $O(R_9)$  ja  $R_9$  on valittu metyylistä, etyylistä, isopropyylistä, piperatsinyylikarboonyylistä, syklopropyylistä ja tetrahydrofuranyylistä, joista kukin on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla fluorilla tai metyyllillä.
8. Jonkin patenttivaatimuksista 1–7 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $L$  on  $O$  ja  $R_2$  on valittu tyydyttyneestä tai osittain tyydyttymättömästä sykloalkyylistä ja tyydyttyneestä tai osittain tyydyttymättömästä heterosyklyylistä, jossa mainittu sykloalkyyli ja heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joista kukin valitaan itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli ja  $N(R_{10})(R_{11})$ .
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_2$  on valittu tyydyttyneestä  $C_{4-6}$ -sykloalkyylistä tai 5–6-jäsenisestä tyydyttyneestä heterosyklyylistä, jossa mainitut tyydyttynyt  $C_{4-6}$ -sykloalkyyli ja 5–6-jäseninen tyydyttynyt heterosyklyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli ja  $N(R_{10})(R_{11})$ .
10. Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $L$  on  $O$  ja  $R_2$  on valittu syklobutyylistä, syklopentyylistä, sykloheksyylistä, pyrrolidinyylistä ja piperidinyylistä, joista kukin on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka on valittu itsenäisesti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni,

alkyyli, tyydyttynyt tai osittain tyydyttymätön sykloalkyyli ja  $N(R_{10})(R_{11})$ .

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1–10 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_2$  on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, joista kukin on valittu itsenäisesti metyylistä, fluorista, syklopropyylistä ja dimetyyliaminosta, jossa edullisesti  $R_2$  on substituoitu yhdellä tai useammalla metyyliiryhmällä ja yhdellä tai useammalla fluoriryhmällä.

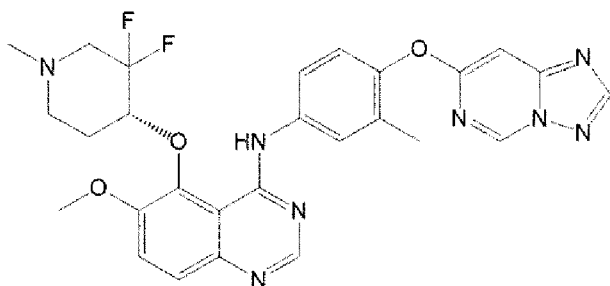
5 dimetyyliaminosta, jossa edullisesti  $R_2$  on substituoitu yhdellä tai useammalla

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1–11 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_3$  on vety, halogeeni tai alkyyli.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti 10 hyväksyttävä suola, jossa  $R_3$  on kloori, metyyli tai vety.

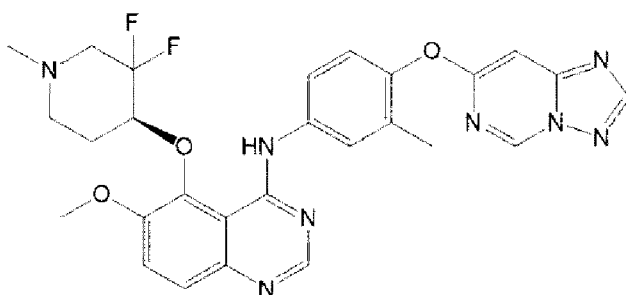
14. Jonkin patenttivaatimuksista 1–13 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa  $R_4$  on vety.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



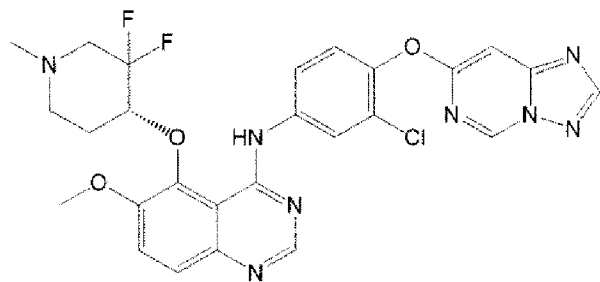
15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



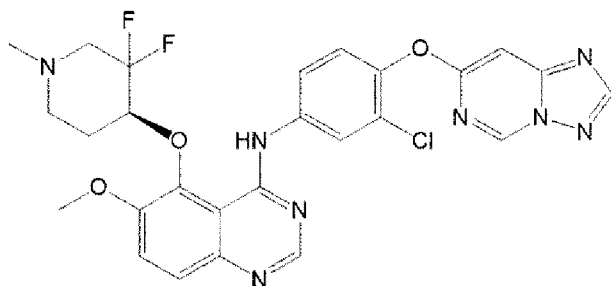
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



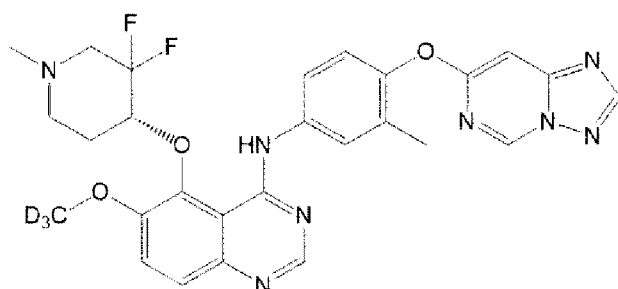
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



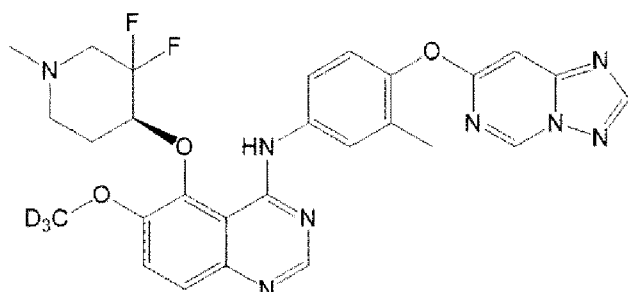
5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



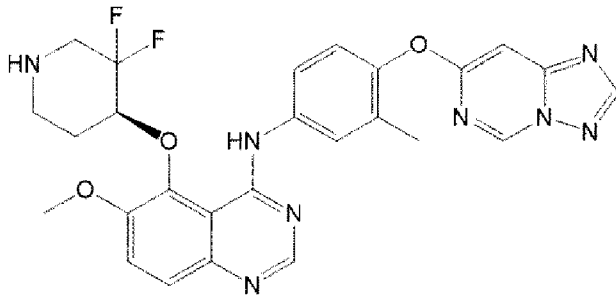
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



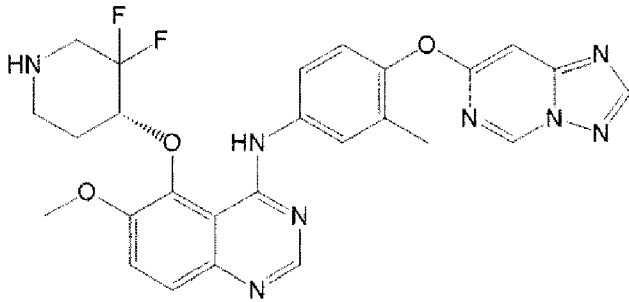
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa yhdiste on



5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.