



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241184 T1

HR P20241184 T1

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

(51) MKP:

C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 22.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241184T

(22) Datum podnošenja: 07.10.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2021077660
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.10.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21789678.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.10.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2022074103
Datum međunarodne objave: 14.04.2022.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4225753 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.08.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4225753 B1
Datum objave europskog patenta: 31.07.2024.

(31) Broj prve prijave: 20382888

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.10.2020.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelji patenta:

Leukos Biotech, S.L., Muntaner, 383, 3^o, 2^a, 08021 Barcelona, ES
Fundació Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras
Carretera De Can Ruti, Camí de les Escoles, s/n, 08916 Badalona, ES
Julio Castro- Palomino Laria, 08302 Mataró, Barcelona, ES
Juan Alberto Camacho Gómez, 31001 Pamplona, Navarra, ES
Ruth Muñoz Risueño, 08021 Barcelona, ES
Lise Clément-Demange, 08021 Barcelona, ES

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

Odvjetnik Tomislav Hadžija, u suradnji sa DENNEMEYER & ASSOCIATES,
BCI- Business Center International - 1. kat, 10000 Zagreb, HR

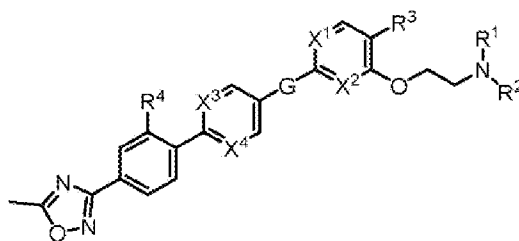
(54) Naziv izuma:

MOĆNI I SELEKTIVNI SPOJEVI KAO MODULATORI SEROTONIN 1B RECEPTORA

HR P20241184 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I):



(I)

gdje:

- G predstavlja grupu izabranu od:

a) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$,b) $-\text{NHC}(\text{O})-$,- X^1 , X^2 , X^3 i X^4 predstavlja atom N ili C- R^5 grupu,- R^1 i R^2 su neovisno izabrani iz grupe koju čine:

a) atom vodika,

b) linearan ili razgranat C_1 - C_6 alkil opcionalno supstituiran s 1, 2 ili 3 supstituenta izabrana od $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{OR}^6$, atoma halogena i C_3 - C_6 cikloalkil,c) C_3 - C_6 cikloalkil,- ili R^1 i R^2 formiraju zajedno s atomom dušika za koji su vezani četvero- do šesteročlanu heterocikličnu grupu, koja dodatno sadrži drugi heteroatom izabran između N i O;- R^3 predstavlja grupu izabranu od:

a) cijano grupe, i

b) atoma halogena,

- R^4 predstavlja grupu izabranu od:

a) atoma halogena,

b) C_3 - C_4 cikloalkil grupe,c) C_1 - C_3 alkoksi grupe,d) C_1 - C_3 haloalkil grupe,

e) cijano grupe,

- R^5 predstavlja grupu izabranu od:

a) atoma vodika,

b) C_1 - C_3 alkil,

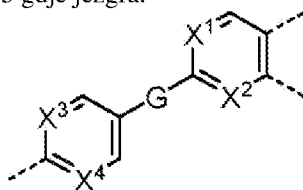
c) atoma halogena,

- R^6 i R^7 neovisno predstavljaju grupu izabranu između:a) C_1 - C_3 alkil,

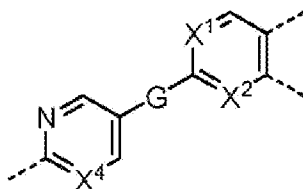
b) atoma vodika,

pod uvjetom da najmanje jedan od X^1 , X^2 , X^3 i X^4 predstavlja atom N, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.2. Spoj prema zahtevu 1 gdje R^1 i R^2 su metil grupe.3. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2 gdje G predstavlja $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ gdje je karbonil grupa vezana za ciklični dio koji sadrži X^3 i X^4 i amino grupa je vezana za ciklični dio koji sadrži X^1 i X^2 .4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 gdje R^3 je cijano grupa.5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 gdje R^4 se bira između atoma halogena i C_3 - C_4 cikloalkil grupe.6. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 se bira između atoma klora, atoma fluora i ciklopropil grupe.

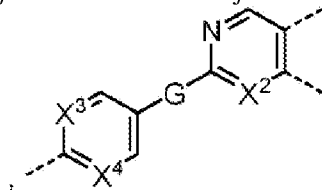
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5 gdje jezgra:



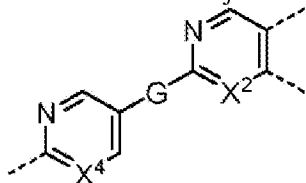
se bira između:



gdje X^3 je N i X^1, X^2, X^4 i G su kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 3

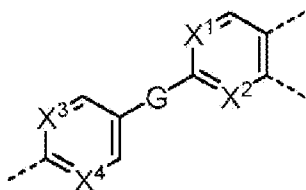


gdje X^1 je N i X^2, X^3, X^4 i G su kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 3; i

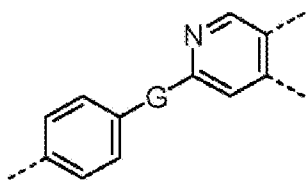


5 gdje X^1 i X^3 su N i X^2, X^4 i G su kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 3.

8. Spoj prema zahtjevu 7 gdje jezgra:

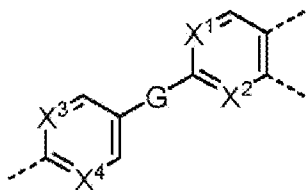


je:

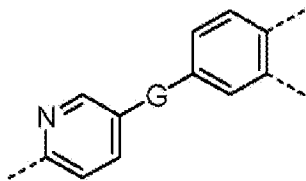


10 gdje G je kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 3.

9. Spoj prema zahtjevu 7 gdje jezgra:

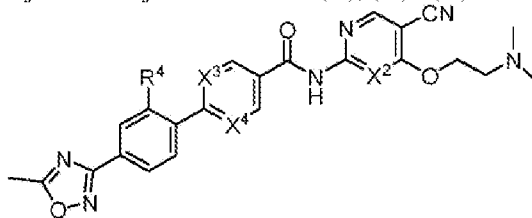


je:

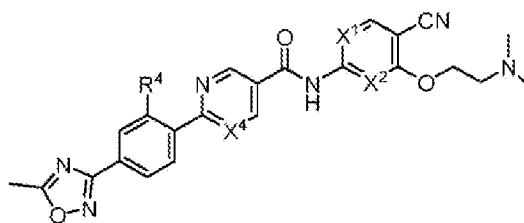


15 gdje G je kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 3.

10. Spoj prema zahtjevu 1 koji ima jednu od sljedećih formula (Ia), (Ib) i (Ic)

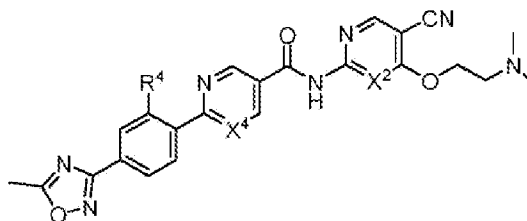


(Ia),



(lb)

i



(lc)

gdje R⁴ predstavlja grupu izabranu od atoma halogena i ciklopropil grupu.

11. Spoj prema zahtjevu 1, koje je izabrano iz grupe koju čine:
- 5 N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 10 N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)nikotinamid
- N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 15 N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)-N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)nikotinamid
- N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)nikotinamid
- 20 N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-2-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)pirimidin-5-karboksamid
- 25 N-(4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-2-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)pirimidin-5-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 30 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-hloro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 35 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-metoksi-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-cijano-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 40 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 2'-hloro-N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 45 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-metoksi-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid

- 2'-cijano-N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 5 N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-hloro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 10 N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 2'-hloro-N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 15 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 20 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-2'-hloro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-2'-ciklopropil-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-2'-fluoro-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- 25 2'-hloro-N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-4'-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 30 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)nikotinamid
- 35 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 40 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)-N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)nikotinamid
- 45 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)nikotinamid
- N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 50 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 55 N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-bromo-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 60 N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
- 6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)-N-(5-cijano-6-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)nikotinamid

- N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
 5 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
 10 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)-6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)nikotinamid
 6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)-N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)pirimidin-2-il)nikotinamid
 N-(5-bromo-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)pirimidin-5-karboksamid
 15 N-(5-cijano-4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-2-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)pirimidin-5-karboksamid
 4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)benzamid
 4-bromo-N-(6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid
 20 4-bromo-N-(6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid
 4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)benzamid
 4-bromo-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)benzamid
 25 4-bromo-N-(6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid
 4-cijano-N-(6-(2-ciklopropil-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid
 30 4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(2-fluoro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)benzamid
 N-(6-(2-hloro-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid
 4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)benzamid
 4-cijano-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-N-(6-(2-metoksi-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)benzamid
 35 4-cijano-N-(6-(2-cijano-4-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-3-(2-(dimetilamino)etoksi)benzamid.
12. Farmaceutski sastav koji sadrži spoj kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 i farmaceutski prihvatljiv razblaživač ili nosač.
- 40 13. Kombinirani proizvod koji sadrži spoj kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 i terapijsko sredstvo je izabrano od lijekova za kemoterapiju izabranih od Vinkristina, Daunorubicina, Citarabina, 6-merkaptopurina, Metotreksata, Ciklofosfamida, Prednizona, Deksametazona, Nelarabina, i jedno ili više imunoterapeutskih sredstava izabranih iz grupe koju čine antitijela anti-PD1, antitijela anti-PDL1 i antitijela anti-CTLA4, kao što su ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 i MDX-1105.
- 45 14. Spoj kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, farmaceutski sastav prema zahtjevu 12 ili kombinirani proizvod prema zahtjevu 13 za upotrebu kao lijek.
15. Spoj kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 11, farmaceutski sastav prema zahtjevu 12 ili kombinirani proizvod prema zahtjevu 13 za upotrebu u liječenju bolesti ili patološkog stanja koje je podložno poboljšanju antagonizmom receptora 5-HT_{1B} izabranog od karcinoma, respiratornih bolesti i poremećaja jetre.
- 50 16. Spoj, farmaceutski sastav ili kombinirani proizvod za upotrebu prema zahtjevu 15, gdje bolest ili patološko stanje podložno poboljšanju antagonizmom receptora 5-HT_{1B} se bira između karcinoma krvi i čvrstih tumora, poželjnije akutna mijeloidna leukemija.