

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3929190 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

28.02.2025

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

25.12.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 403/04 (2006 . 01)
A61K 31/506 (2006 . 01)
A61K 31/4155 (2006 . 01)
A61K 31/167 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21171619.6

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

13.10.2015

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

29.12.2021

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.10.2014 US US201462063394 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Yuhan Corporation , 74 Noryangjin-ro Dongjak-gu , Seoul 06927 , (KR)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • SUH, Byung-Chul ,** Lexington, 02420 , (US)
- 2 • SALGAONKAR, Paresh Devidas ,** Medford, 02155 , (US)
- 3 • LEE, Jaekyoo ,** North Andover, 01845 , (US)
- 4 • KOH, Jong Sung ,** 14414 Gyeonggi-do , (KR)
- 5 • SONG, Ho-Juhn ,** Andover, 01810 , (US)
- 6 • LEE, In Yong ,** Belmont, 02478 , (US)
- 7 • LEE, Jaesang ,** Belmont, 02478 , (US)
- 8 • JUNG, Dong Sik ,** 31089 Chungcheongnam-do , (KR)
- 9 • KIM, Jung-Ho ,** 13565 Gyeonggi-do , (KR)
- 10 • KIM, Se-Won ,** 13517 Gyeonggi-do , (KR)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab , Salmisaarenaukio 1 , 00180 Helsinki , (FI)

(54)

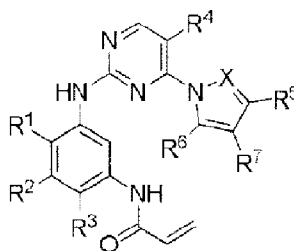
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Yhdistettä ja koostumuksia EGFR-mutanttikinaasin aktiivisuuksien moduloimiseksi
COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING EGFR MUTANT KINASE ACTIVITIES**

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

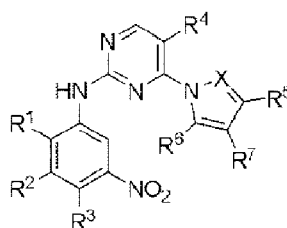
5



Kaava (I)

menetelmän käsittäessä kaavan (f) yhdisteen

10



f

pelkistämisen käyttämällä pelkistävää ainetta ensimmäisessä liuottimessa, sen jälkeen amidin muodostamisen akryloyylikloridin ja ensimmäisen emäksen läsnä ollessa toisessa liuottimessa, jossa:

15

X on CH tai N;

R¹ on H, R⁸ tai -OR⁸;

R² on vety, C₁₋₆-alkyyli, 6–10-jäseninen monosyklinen tai bisyklinen aryyli tai 5–10-jäseninen heteroaryyli, joka käsittää 1 - 4 heteroatomia, joka (jotka) valitaan N:stä, O:sta ja S:stä, jossa aryyli tai heteroaryyli substituoidaan valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa hiiliatomissa R¹³:lla; ja jossa heteroaryyli, jossa on yksi tai useampi typpiatomi, substituoidaan valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa typpiatomissa R⁸:lla;

20

R³ on vety, 4–7-jäseninen monosyklinen heterosyklyyli, joka käsittää 1 - 2 heteroatomia, joka (jotka) valitaan N:stä, O:sta ja S:stä, ja substituoidaan valinnaisesti oksolla, 5–6-jäseninen heteroaryyli, joka käsittää 1 - 3 heteroatomia, joka (jotka) valitaan N:stä, O:sta ja S:stä, NR⁹R¹⁰:stä, NR¹¹R¹²:sta tai fenyylistä, jossa

25

heteroaryyli tai fenyylä substituoitaa valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa hiiliatomissa R^{13} :lla; ja jossa heterosyklyyli tai heteroaryyli, jossa on yksi tai useampi typpiatomi, substituoitaa valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa typpiatomissa R^8 :lla;

5 R^4 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-5} -sykloalkyyli, F, Cl, Br, CN tai CF_3 ;

R^5 on vety, CF_3 , C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, 5–6-jäseninen heteroaryyli, joka käsittää 1 - 3 heteroatomia, joka (jotka) valitaan N:stä, O:sta ja S:stä, tai 6–10-jäsenisestä monosyklistä tai bisyklistä ariylystä, jossa heteroaryyli tai ariyli substituoitaa valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa hiiliatomissa R^{13} :lla;

R^6 on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

R^7 on vety, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} -alkyyli, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$ tai $C(O)NR^{11}R^{12}$, jossa kukin n on itsenäisesti 1 tai 2;

R^8 valitaan C_{1-6} -alkyylistä tai C_{3-7} -sykloalkyylistä;

15 R^9 valitaan C_{1-6} -alkyylistä, C_{3-7} -sykloalkyylistä tai 4–7-jäsenisestä heterosyklyylistä, joka käsittää 1 - 2 heteroatomia, joka (jotka) valitaan N:stä, O:sta ja S:stä, jossa C_{1-6} -alkyyli tai C_{3-7} -sykloalkyyli substituoitaa valinnaisesti halogeenillä tai $-OR^8$:lla, ja jossa 4–7-jäseninen heterosyklyyli, jossa on yksi typpiatomi, substituoitaa valinnaisesti ja itsenäisesti $-R^8$:lla, $-C(O)R^8$:lla, $-C(O)OR^8$:lla tai

20 $C(O)NHR^8$:lla;

R^{10} on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli tai $(CH_2)_nNR^9R^9$, jossa kukin n on itsenäisesti 1 tai 2;

R^{11} ja R^{12} muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne kiinnittyvät, itsenäisesti kussakin esiintymiskohdassa,

25 i) 3–8-jäsenisen tyydyttyneen tai osittain tyydyttyneen monosyklisten ryhmän, jossa ei ole muuta heteroatomia kuin typpiatomi, johon R^{11} ja R^{12} sitoutuvat, jossa mainittu 3–8-jäseninen tyydyttynyt tai osittain tyydyttynyt monosyklinen ryhmä substituoitaa valinnaisesti ja itsenäisesti yhdessä tai useammassa hiilessä (esimerkiksi yhdessä, kahdessa tai kolmessa hiiliatomissa) halogeenillä, hydroksyyllillä, $-OR^8$:lla, $-NR^9R^{10}$:llä tai $-NR^{11}R^{12}$:lla, tai

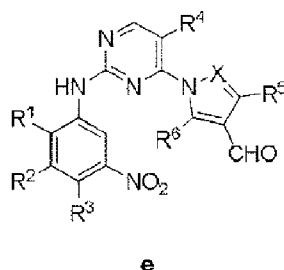
30 ii) 5–8-jäsenisen tyydyttyneen tai osittain tyydyttyneen monosyklisten ryhmän, jossa on 1 tai 2 heteroatomia sen typpiatomin lisäksi, johon R^{11} ja R^{12} sitoutuvat, jossa mainitut heteroatomit valitaan itsenäisesti tpestä, hapestä, rikistä, sulfonista tai sulfoksidista, jossa mainittu 5–8-jäseninen tyydyttynyt tai osittain

35 tyydyttynyt monosyklinen ryhmä, jossa on 1 tai 2 typpiatomia, substituoitaa valinnaisesti yhdessä tai useammassa hiili- tai typpiatomissa (esimerkiksi yhdessä,

kahdessa tai kolmessa hiili- tai typpiatomissa) $-R^8$:lla, $-C(O)R^8$:lla, $-C(O)OR^8$:lla, $-C(O)NHR^8$:lla, $-SO_2R^8$:lla, $-SO_2NH_2$:lla tai $-SO_2NR^8_2$:lla; ja

R^{13} valitaan halogeenista, CN:stä, CF_3 :sta, R^8 :sta, $-OR^8$:sta tai C_{2-4} -alkeenyylistä.

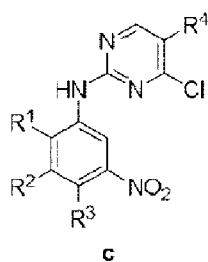
- 5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kaavan (f) yhdiste saadaan kaavan (e) yhdisteen



- 10 ja amiinijohdannaisen pelkistävällä aminaatiolla käyttämällä pelkistävää ainetta kolmannessa orgaanisessa liuottimessa;

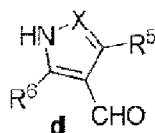
jossa X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

- 15 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa kaavan (e) yhdiste saadaan saattamalla kaavan (c) yhdiste



reagoimaan kaavan (d) heteroaryyliväliuotteen

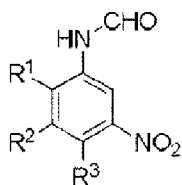
20



kanssa toisen emäksen läsnä ollessa neljännessä orgaanisessa liuottimessa;

- 25 jossa X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

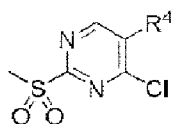
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jossa kaavan (c) yhdiste saadaan saattamalla kaavan (a) yhdiste



a

5

reagoimaan kaavan (b) yhdisteen



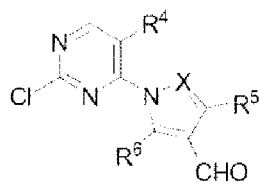
b

10 kanssa kolmannen emäksen läsnä ollessa viidennessä orgaanisessa liuottimessa;

jossa R¹, R², R³ ja R⁴ ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa kaavan (e) yhdiste saadaan saattamalla kaavan (h) yhdiste

15



h

reagoimaan kaavan (g) aniliiniväliuotteen



g

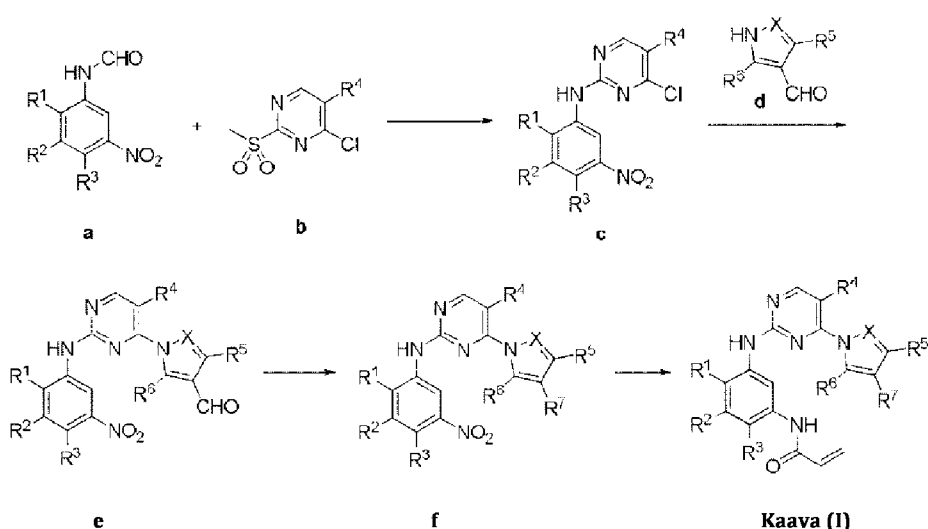
20

kanssa neljannen emäksen läsnä ollessa viidennessä orgaanisessa liuotimessa, ligandin, palladiumkatalyytin viidennessä orgaanisessa liuottimessa;

jossa X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

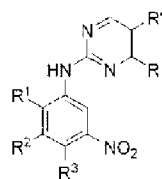
- 5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kaavan (I) yhdiste valmistetaan kaavion I mukaisesti:

Kaavio I



jossa X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

- 15 7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa kaavan (e) yh-



diste saadaan saattamalla kaavan (k) yhdiste , jossa R = SO₂Me ja R¹, R², R³ ja R⁴ ovat, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1, reagoimaan kaavan (d) yhdisteen kanssa toisen emäksen läsnä ollessa neljännessä orgaanisessa liuotimessa.

- 20 8. Patenttivaatimuksen 4 tai patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, jossa viides orgaaninen liuotin valitaan yleisesti asetonista, tetrahydrofuraanista, N,N-dimetyyliformamidista, N,N-dimetyyliasetamidista, dikloorimetäänista, dikloorietaanista tai asetonitrilistä.

9. Patenttivaatimuksen 3 tai patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jossa neljäs orgaaninen liuotin valitaan tolueenista, dioksaanista, tetrahydrofuraanista, N,N-dimetyyliformamidista, N,N-dimetyyliasetamidista tai N-metyylimorfoliinista.

5 10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa kolmas orgaaninen liuotin valitaan tetrahydrofuraanista, metanolista, etanolista, dikloorimetaanista, dikloorietaanista, N,N-dimetyyliasetamidista tai N,N-dimetyyliformamidista.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa ensimmäinen liuotin valitaan metanolista, etanolista, tert-butanolista tai vedestä.

10 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa toinen liuotin valitaan dikloorimetaanista, tetrahydrofuraanista, N,N-dimetyyliformamidista, N,N-dimetyyliasetamidista tai vedestä.

13. Patenttivaatimuksen 3, 4 tai 7 mukainen menetelmä, jossa toinen ja kolmas emäs valitaan K_2CO_3 :sta, Cs_2CO_3 :sta, NaOH:sta, KOH:sta, NaH:sta, tert-BuOK:sta, ter-BuONa:sta, trietyyliamiinista tai di-isopropylietyyliamiinista.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa ensimmäinen emäs valitaan trietyyliamiinista, di-isopropylietyyliamiinista, NaH:sta, $NaHCO_3$:sta, tert-BuOK:sta, tert-BuONa:sta, Cs_2CO_3 :sta tai K_2CO_3 :sta.

20 15. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, jossa neljäs emäs valitaan NaH:sta, n-BuLi:sta, Cs_2CO_3 :sta, trietyyliamiinista tai di-isopropylietyyliamiinista.