



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20130255 T1

HR P20130255 T1

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

(51) MKP:

C07D 209/44 (2006.01)

C07C 65/05 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 69/02 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.04.2013.

(21) Broj predmeta: P20130255T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.03.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2007003871
Datum podnošenja međunarodne prijave: 12.10.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07824125.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 12.10.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008044034
Datum međunarodne objave: 17.04.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2081895 A1
Datum objave europske prijave patenta: 29.07.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2081895 B1
Datum objave europskog patenta: 23.01.2013.

(31) Broj prve prijave: 829243 P
0620259

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.10.2006.
12.10.2006.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
GB

(73) Nositelj patenta:

**Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

(72) Izumitelji:

**Martyn Frederickson, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

**John Francis Lyons, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

**Neil Thomas Thompson, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

**Mladen Vinkovic, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge
CB4 0QA, GB**

**Brian Williams, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge
CB4 0QA, GB**

**Andrew James Woodhead, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

**Alison Jo-Anne Woolford, 436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, GB**

(74) Zastupnik:

FORINPRO d.o.o., 10000 Zagreb, HR

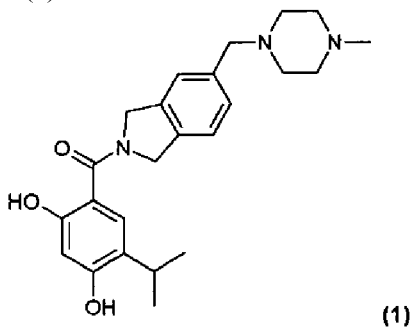
(54) Naziv izuma:

DERIVATI HIDROBENZAMIDA KAO INHIBITORI HSP90

HR P20130255 T1

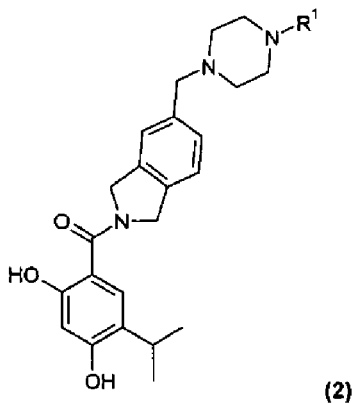
PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Kiselinska adicijska sol spoja formule (1)

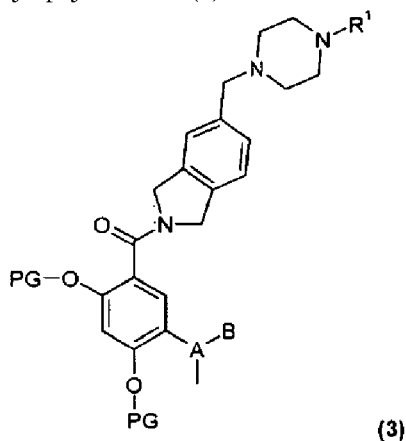


koja je sol dobivena s mliječnom kiselinom.

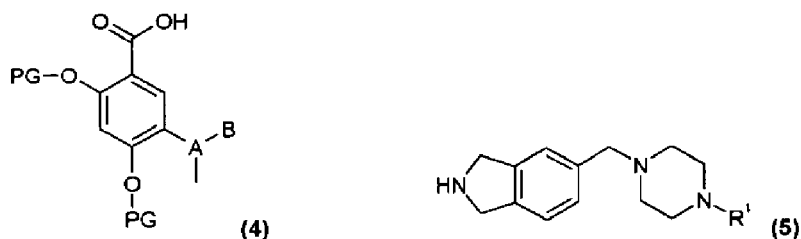
2. Kiselinska adicijska sol prema zahtjevu 1, koja je sol dobivena s L-mliječnom kiselinom.
3. Kiselinska adicijska sol u pretežito kristalnim obliku prema zahtjevu 1, **naznačena time** da kristalni oblik može biti oblik:
- 10 FL1: **naznačen** XRPD strukturom s vrhom difrakcijskog kuta ($2\theta/^\circ$) na 16.81, i
 FL2: **naznačen** XRPD strukturom s vrhom difrakcijskog kuta ($2\theta/^\circ$) na 22.34.
4. Postupak za pripravu spoja formule (2):



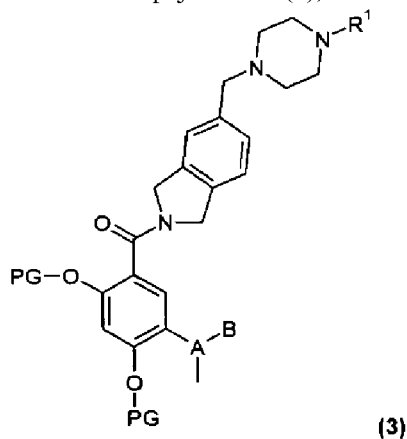
- 15 **naznačen time** da R^1 označava C_{1-4} alkil; a taj postupak obuhvaća:
 podvrgavanje katalitičkoj hidrogenaciji spoja formule (3):



20 naznačeno time da je PG zaštitna skupina koja se može ukloniti pod uvjetima hidrogenacije, a A-B je $CH-CH_3$ ili $C=CH_2$, i nakon toga, gdje se spoj formule (2) pripravlja u obliku slobodne baze, izborno pretvarajući slobodnu bazu u kiselinsku adicijsku sol; ili
 (a-i) reakciju spoja formule (4), ili aktiviranog oblika ili derivata istog sa spojem formule (5):

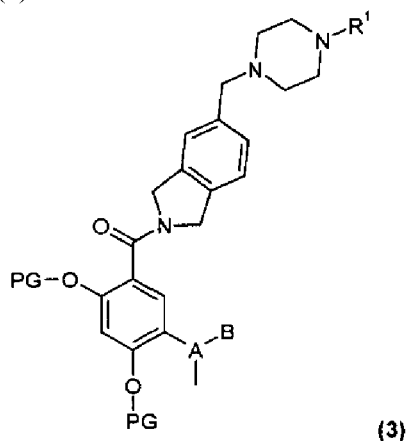


pod uvjetima stvaranja amida, da bi se dobio spoj formule (3);



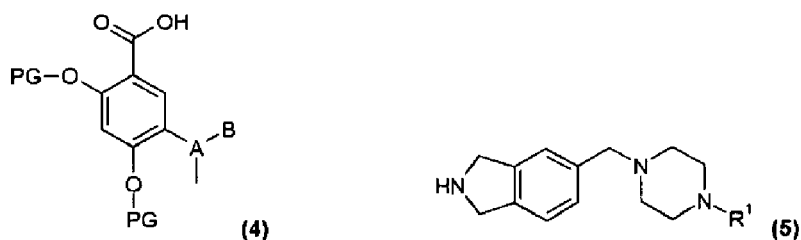
naznačen time da su R^1 , PG, A-B kako je definirano gore; i

- 5 (b) podvrgavanje spoja formule (3) katalitičkoj hidrogenaciji radi uklanjanja zaštitnih skupina PG i, kada A-B označava $C=CH_2$, reduciranja skupine A-B na izopropilnu skupinu i nakon toga, gdje se spoj formule (2) pripravlja u obliku slobodne baze, izorno pretvaranja slobodne baze u kiselinsku adicijsku sol.
5. Postupak za pripravu spoja formule (3):

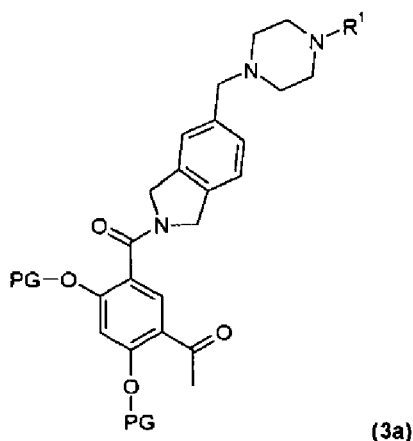


naznačen time da su R^1 , PG, A-B definirani u zahtjevu 4; a taj postupak obuhvaća:

(a-i) reakciju spoja formule (4), ili aktiviranog oblika ili derivata istog sa spojem formule (5):

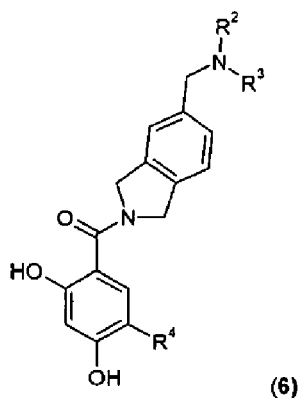


pod uvjetima stvaranja amida; ili
reakciju spoja formule (3a):



s Wittigovim reagensom ili drugim reagensom prikladnim za pretvaranje skupine $-C(=O)-CH_3$ u skupinu $-C(=CH_2)-CH_3$.

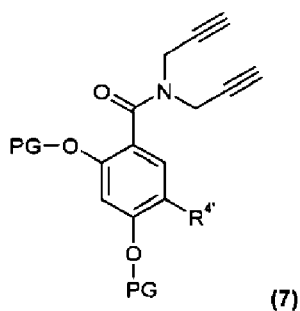
6. Postupak za pripravu spoja formule (6):



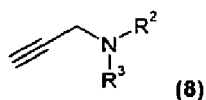
naznačen time da su R^2 i R^3 jednaki ili različiti i svaki je C_{1-4} alkil ili $NR^2 R^3$ formira zasićeni heterociklički prsten s 4 do 7 članova, koji izborno sadrži daljnje heteroatome koji mogu biti O, N i S i izborno se supstituiraju s jednom ili dvije C_{1-4} alkilne skupine; i R^4 može biti hidrogen, halogen, C_{1-5} alkil i C_{3-4} cikloalkilna skupina;

a taj postupak obuhvaća:

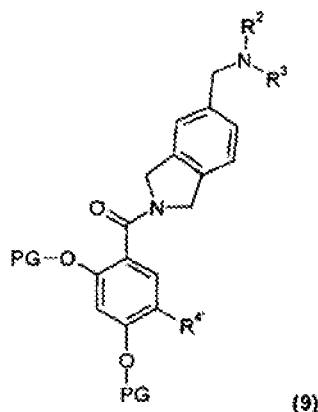
(a-ii) reakciju spoja formule (7):



naznačen time da je PG zaštitna skupina koja se može ukloniti pod uvjetima hidrogenacije i R^4 može biti hidrogen, halogen, C_{1-5} alkil, C_{2-5} alkenil i C_{3-4} cikloalkilna skupina; sa spojem formule (8):



u prisutnosti tranzicijskog metalnog katalizatora da bi se dobio spoj formule (9);

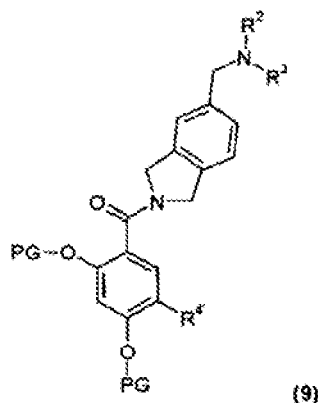


(9)

i

(b) podvrgavanje spoja formule (9) katalitičkoj hidrogenaciji radi uklanjanja zaštitnih skupina PG i, kada R^4 označava C_{2-5} alkenil, reduciranja skupine R^4 na C_{2-5} alkil; i nakon toga, gdje se spoj formule (6) priprema u obliku slobodne baze, izorno pretvaranja slobodne baze u kiselinsku adicijsku sol.

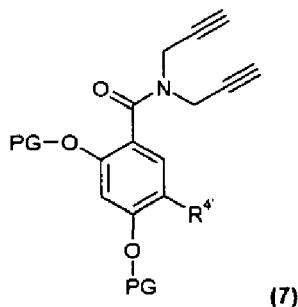
7. Postupak za pripremu spoja formule (9):



(9)

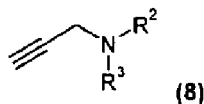
naznačen time da su R^2 , R^3 , R^4 i PG definirani kao u zahtjevu 6; a taj postupak obuhvaća:

(a-ii) reakcija spoja formule (7):



(7)

naznačen time da je PG zaštitna skupina koja se može ukloniti pod uvjetima hidrogenacije i R^4 može biti hidrogen, halogen, C_{1-5} alkil, C_{2-5} alkenil and C_{3-4} cikloalkil skupina; sa spojem formule (8):



(8)

u prisutnosti tranzicijskog metalnog katalizatora.

8. Kemijski međuproizvod formule (3) prema definiciji iz zahtjeva 4 i 5, (7) prema definiciji iz zahtjeva 6 i 7, i (9) prema definiciji iz zahtjeva 7 i 8.

9. Sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 za primjenu u medicini

10. Sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 za primjenu:

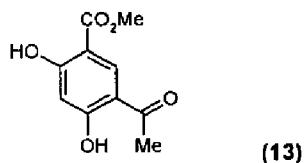
- kao inhibitor Hsp90; ili
- u liječenju bolesti ili stanja koje se sastoji od ili proizlazi iz abnormalnog rasta stanica u sisavaca; ili
- kao metoda inhibiranja Hsp90, koja metoda obuhvaća dovođenje u kontakt Hsp90 sa spojem koji inhibira Hsp90, kristalnim oblikom ili kiselinskom adicijskom solju; ili
- za primjenu u liječenju proliferativnih poremećaja koji mogu biti rak mjehura, dojke, debelog crijeva, bubrega, epiderma, jetara, pluća, jednjaka, žučnog mjehura, jajnika, gušterače, želuca, grlića maternice, štitnjače, prostate, gastrointestinalnog sustava ili kože; hematopoetski tumor limfnog sustava; hematopoetski

tumor mijeloidne linije; folikularni rak štitnjače; tumor mezenhimalnog podrijetla; tumor središnjeg perifernog živčanog sustava; xeroderma pigmentosum; keratoakantom; folikularni rak štitnjače; ili Kapošijev sarkom; ili

- v. u proizvodnji lijeka za prevenciju i liječenje gljivičnih, protozoalnih ili parazitskih oboljenja ili stanja, koja nisu oboljenje ili stanje uzrokovano parazitom *Plasmodium falciparum*; ili
- vi. u proizvodnji lijeka za istodobnu primjenu s protugljivičnim sredstvom, antiprotozoalnim sredstvom ili antiparazitikom, po mogućnosti protugljivično sredstvo, za suzbijanje, smanjivanje ili poništavanje razvoja otpornosti na protugljivično sredstvo, antiprotozoalno sredstvo ili antiparazitik; ili
- vii. u metodi suzbijanja ili smanjivanja razvoja otpornosti na protugljivično sredstvo u bolesnika, koja metoda obuhvaća davanje bolesniku kombinacije protugljivičnog sredstva, antiprotozoalnog sredstva ili antiparazitika i spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli; ili
- viii. u proizvodnji lijeka za primjenu kod smanjenja ili eliminacije boli u bolesnika koji pate od boli; ili
- ix. u proizvodnji lijeka za liječenje jednog ili više od sljedeće navedenog: nocicepcija, somatska bol, visceralna bol, akutna bol, kronična bol, hiperalgezija, alodinija, postoperativna bol, bol zbog preosjetljivosti, glavobolja, upalna bol, neurološka bol, mišićno-koštana bol, bol povezana s rakom ili vaskularna bol; ili
- x. u metodi suzbijanja ili ublažavanja oštećenja neurona u bolesnika koji su imali moždani udar, koja metoda obuhvaća davanje pacijentu količine spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli; ili
- xi. u proizvodnji lijeka za suzbijanje ili smanjivanje rizika od moždanog udara u bolesnika koji su izloženi riziku od moždanog udara; ili
- xii. u prevenciji ili liječenju virusnih infekcija ili virusnih oboljenja; ili
- xiii. za primjenu u blokiranju ili inhibiciji virusne replikacije u tijelu domaćinu; ili
- xiv. u metodi za primjenu u blokiranju ili inhibiciji virusne replikacije u tijelu domaćinu, koja metoda obuhvaća davanje tijelu domaćinu spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli; ili
- xv. u metodi za: (i) senzitivizaciju zloćudnih stanica na lijek protiv raka; (ii) ublažavanje ili smanjivanje pojave otpornosti na lijek protiv raka; (iii) poništavanje otpornosti na lijek protiv raka; (iv) potenciranje djelovanja lijeka protiv raka; (v) odgađanje ili suzbijanje pojave otpornosti na lijek protiv raka, koja metoda obuhvaća davanje potrebitom subjektu spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli; ili
- xvi. u metodi za liječenje raka, koja obuhvaća davanje potrebitom subjektu spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli, a koja metoda je **naznačena** odsutnošću otpornosti na lijek; ili
- xvii. u metodi za prevenciju ili liječenje ili ublažavanje ili smanjivanje nastanka oboljenja ili stanja vezanih uz nastanak Hsp90 u subjekata koji se liječe terapijskim lijekom, a koja metoda obuhvaća davanje subjektu spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli, s tim da je bolest ili oboljenje vezano uz nastanak Hsp90 predstavlja razvoj otpornosti na navedeni terapijski lijek; ili
- xviii. u metodi za: (i) senzitivizaciju zloćudnih stanica na lijek protiv raka; (ii) ublažavanje ili smanjivanje pojave otpornosti na lijek protiv raka; (iii) poništavanje otpornosti na lijek protiv raka; (iv) potenciranje djelovanja lijeka protiv raka; (v) odgađanje ili suzbijanje pojave otpornosti na lijek protiv raka, koja metoda obuhvaća davanje subjektu, koji se liječi navedenim lijekom protiv raka, spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli; ili
- xix. u metodi za liječenje raka u subjektu koji prima lijek protiv raka, koja obuhvaća davanje potrebitom subjektu spoja, kristalnog oblika ili kiselinske adicijske soli, a koja metoda je **naznačena** odsutnošću otpornosti na lijek protiv raka.

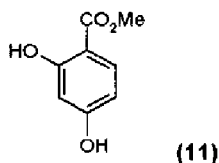
11. Primjena soli prema jednom od zahtjeva 1 do 3 za proizvodnju lijeka za liječenje bolesti, stanja ili poremećaja poblježe opisanim u zahtjevu 10.

12. Postupak pripreve spoja formule (13):



koji obuhvaća:

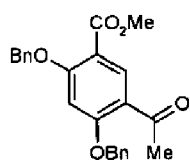
(i) reakciju spoja formule (11):



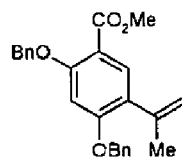
s (a) anhidridom octene kiseline u prisutnosti 4-dimetil-aminopiridina, kojem slijedi (b) trifluorometan-sulfonska kiselina i izorno acetil-klorid; ili

(ii) reakciju spoja formule (11) s acetil-kloridom u prisutnosti kationskog ionskog izmjenjivača.

13. Postupak za pripravu spoja formule (15):



(14)

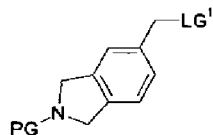


(15)

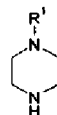
reakcijom spoja formule (14) s Wittingovim reagensom MePPh_3Br u prisutnosti kalij tert-butoksida u THF.

14. Postupak za pripremu spoja formule (5) prema definiciji u zahtjevu 4, a koji postupak obuhvaća:

(i) reakciju spoja formule (24):



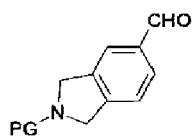
(24)



(22)

naznačen time da je PG zaštitna skupina i LG^1 odlazeća skupina, sa spojem formule (22); ili

(ii) reakciju spoja formule (25):



(25)

naznačen time da je PG zaštitna skupina, sa spojem formule (22) prema gornjoj definiciji, pod uvjetima aminacije, i nakon toga uklanjanje zaštitne skupine PG.