



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20140704 T1

HR P20140704 T1

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

(51) MKP:

C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.11.2014.

(21) Broj predmeta: P20140704T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 22.07.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2007012543
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.05.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07795379.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.05.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007139967
Datum međunarodne objave: 06.12.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2035396 A2
Datum objave europske prijave patenta: 18.03.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2035396 B1
Datum objave europskog patenta: 14.05.2014.

(31) Broj prve prijave: 808253 P
808255 P
808276 P
808284 P
808339 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.05.2006.
25.05.2006.
25.05.2006.
25.05.2006.
25.05.2006.

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

(73) Nositelj patenta:

Synta Pharmaceuticals Corp., 45 Hartwell Avenue, Lexington, 02421 MA, US

(72) Izumitelji:

Weiwen Ying, 31 Bayberry Road, Groton, 01450 MA, US
Teresa Przewloka, 23 Merrimack Meadows Lane, Tewksbury, 01876 MA, US
Junghyun Chae, Woosung 4-cha Apartment 402-203, Shingil-2 Dong, 102-8 Youngdengpo-gu, 150-774 Seoul, KR
Shijie Zhang, 27 Lojko Drive, Nashua, 03062 NH, US
Li Hao, 73 Park Street, Brookline, 02446 MA, US
Zhenjian Du, 18 Overlock Drive, Northborough, 01532 MA, US
David James, 346 Congress Street Unit 514, Boston, 02210 MA, US
Dinesh U. Chimmanamada, 26-B Liberty Street, Waltham, 02452 MA, US
Howard P. Ng, 18 Euclid Avenue, Apartment 4, Summit, 07901 NJ, US
Kevin Foley, 67 Black Bear Drive No.1515, Waltham, 02451 MA, US
Zachary Demko, 31B Saint James Avenue, Somerville, 02144 MA, US
Lijun Sun, 148 Depot Road, Harvard, 01451 MA, US
Dan Zhou, 64 Blossomcrest Road, Lexington, 02421 MA, US
Shuzhen Qin, 29 Farmington Road, West Roxbury, 02132 MA, US

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

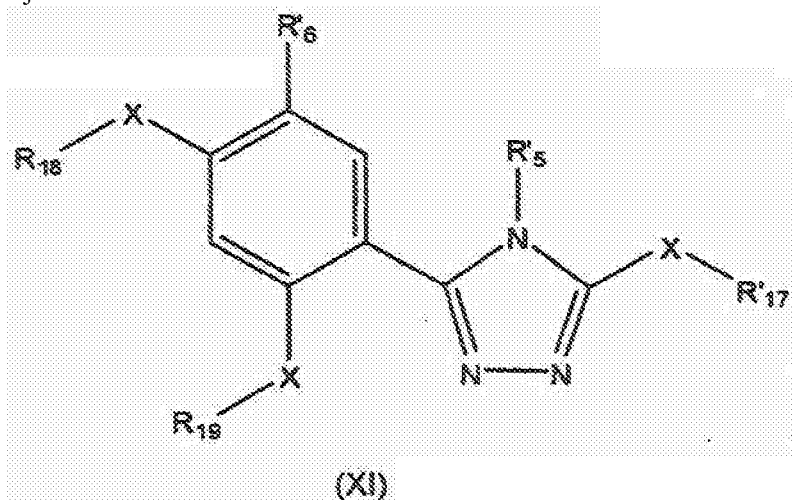
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI TRIAZOLA KOJI MODULIRAJU HSP90 AKTIVNOST

HR P20140704 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Spoj predstavljen slijedećom strukturnom formulom:



ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

X je -O- ili -S-;

R₅ je opcionalno supstituirani heteroaril;

- 10 R₆ je -H, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, cijano, halo, nitro, opcionalno supstituirani cikoalkil, haloalkil, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heteroaril, opcionalno supstituirani aralkil, opcionalno supstituirani heteroaralkil, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇,
 15 -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇,
 -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁,
 -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇O_pNR₁₀R₁₁,
 -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇,
 -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇,
 20 -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁,
 -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇,
 -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, ili -S(O)_pR₇;

- 25 R₇ i R₈, u svakom pojavljivanju, je nezavisno, -H, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani cikloalkenil, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heteroaril, opcionalno supstituirani aralkil, ili opcionalno supstituirani heteraralkil;

- R₁₀ i R₁₁, u svakom pojavljivanju, je nezavisno -H, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani cikloalkenil, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heteroaril, opcionalno supstituirani aralkil, ili opcionalno supstituirani heteraralkil; ili R₁₀ i R₁₁, zajedno sa dušikom na koji su prikvačeni, čine opcionalno supstituirani heterociklil ili opcionalno supstituirani heteroaril;

- 30 R₁₇, R₁₈, i R₁₉ su svaki, nezavisno, -H, -C(O)R₂₂, ili (alk)O(alk); uz uvjet da barem jedan od R₁₇, R₁₈, ili R₁₉ nije -H;

R₂₂, u svakom pojavljivanju je nezavisno opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani aril, -O(alk), amino, alkil amino, ili dialkil amino; alk je niži alkil;

- 35 p, u svakoj pojavljivanju, je nezavisno 1 ili 2; uz uvjet da spoj nije

3-[2,4-Di-(dimetil-karbamoiloksi)-fenil]-4-(kvinolin-5-il)-5-(dimetil-karbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;

3-((2,4-Dihidroksi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-karbamoiloksi-[1,2,4]triazol;

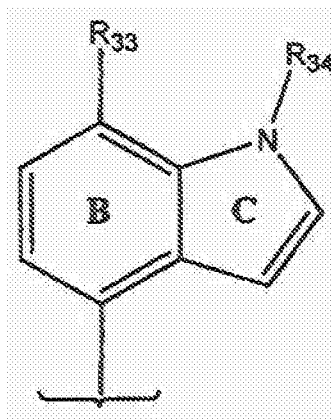
3-((2,4-Dihidroksi-5-metoksi-fenil)-4-(8-metoksi-kvinolin-5-il)-5-karbamoiloksi-[1,2,4]triazol;

3-((2-Hidroksi-4-etoksikarbonioksi-5-metoksi-fenil)-4-(1-izopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroksi-[1,2,4]triazol;

- 40 3-[2-Hidroksi-4-(dimetil-karbamoiloksi)-5-kloro-fenil]-4-(kvinolin-5-il)-5-merkpto-[1,2,4]triazol; ili

3-[2-Hidroksi-4-izobutiriloksi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-U)-5-hidroksi-[1,2,4]triazol.

2. Spoj zahtjeva 1, gdje je R₅ predstavljen slijedećom formulom:



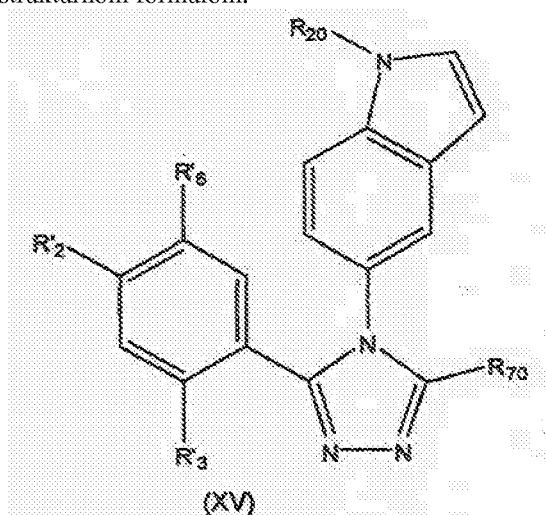
gdje:

R₃₃ je halo, niži alkil, niži alkoksi, niži haloalkil, niži haloalkoksi, i niži alkil sulfanil;

R₃₄ je H, niži alkil, ili niži alkilkarbonil; i

Prsten B i Prsten C su opcionalno supstituirani sa jednim ili više supstituenata.

3. Spoj zahtjeva 1 ili zahtjeva 2, gdje R'₆ je C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkil sulfanil ili C₃-C₆ cikloalkil ili -H.
4. Spoj zahtjeva 1, gdje je spoj
5-hidroksi-2-izopropil-4(5-(3-metoksipropanoiloksi)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil
3-metoksipropanoat,
ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol.
5. Spoj predstavljen slijedećom strukturnom formulom:



ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

R₇₀, R'₂, i R'₃ su, nezavisno, -OH, -SH, ili -NHR₇;

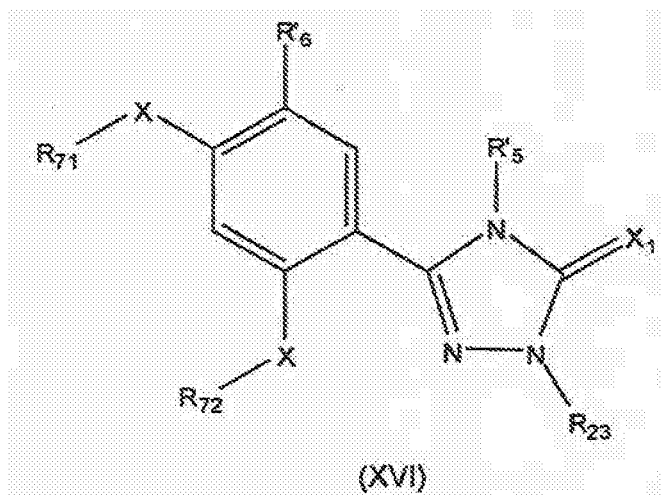
R'₆ je C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkil sulfanil ili C₃-C₆ cikloalkil;

R₇ je -H, opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani alkenil, opcionalno supstituirani alkinil, opcionalno supstituirani cikloalkil, opcionalno supstituirani cikloalkenil, opcionalno supstituirani heterociklil, opcionalno supstituirani aril, opcionalno supstituirani heteroaril, opcionalno supstituirani aralkil, ili opcionalno supstituirani heteraralkil;

R₂₀ je C(O)R_y;

R_y je opcionalno supstituirani alkil.

6. Spoj zahtjeva 5, pri čemu je spoj izabran iz skupine koje se sastoji od
2-amino-1-(5-(3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-5-hidroksi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanon;
1-(5-(3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-5-hidroksi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanon;
terc-butil 3-(5-(3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-5-hidroksi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-
oksopropilkarbamat; ili
1-(5-(3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-5-hidroksi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-metoksipropan-1-on;
ili njihovi tautomeri, farmaceutski prihvatljive solil, solvati, klatrati ili prolijekovi.
7. Spoj predstavljen slijedećom strukturnom formulom:



ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol, gdje:

X je -O- ili -S-;

X₁ je O ili S;

5 R'₅ je opcionalno supstituirani heteroaril;

R'₆ je C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkil sulfanil ili C₃-C₆ cikloalkil;

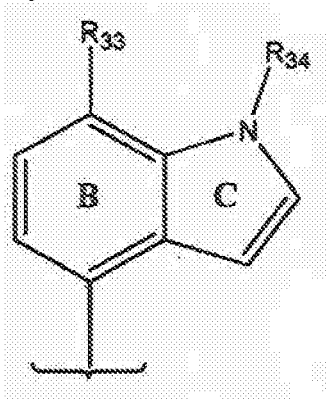
R₇₁ i R₇₂ su svaki, nezavisno, -H, -C(O)R₂₂, ili (alk)O(alk);

R₂₂, u svakom pojavljivanju je nezavisno opcionalno supstituirani alkil, opcionalno supstituirani aril, -O(alk), amino, alkil amino, ili dialkil amino;

10 R₂₃ je -C(O)R₂₂ ili -alk-O-C(O)R₂₂;

alk je niži alkil.

8. Spoj zahtjeva 7, gdje je R'₅ predstavljen sljedećom formulom:



gdje:

15 R₃₃ je halo, niži alkil, niži alkoksini niži haloalkil, niži haloalkoksini i niži alkil sulfanil;

R₃₄ je H, niži alkil, ili niži alkilkarbonil; i

Prsten B i Prsten C su opcionalno supstituirani sa jednim ili više supstituenata.

9. Spoj zahtjeva 7, pri čemu je spoj izabran iz skupine koja se sastoji od

3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-propionil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on;

20 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil pivalat;

3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil
2-amino-3-metilbutanoat;

3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil
2-amino-3-fenilpropanoat;

25 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil,2,2-
bis(terc-butoksikarbonilamino)-3-metilbutanoat;

4-(1-(2-aminoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-izopropil-1,3-fenilen
bis(2-aminoacetat) trihidroklorid;

4-(1-(2-aminopropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-izopropil-1,3-fenilen
bis(2-aminopropanoat) trihidroklorid; ili

4-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-izopropil-
1,3-fenilen bis(2-amino-3-fenilpropanoat)trihidroklorid;

ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Spoj bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9 za uporabu u induciranju degradacije c-set, Bcr-Abl, FLT3, ili EGFR, proteina; inhibiranju topoizomerase II; ili moduliranju aktivnosti glukokortikoid receptora.
11. Uporaba spoja bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9 za proizvodnju lijeka za induciranje degradacije c-set, Bcr-Abl, FLT3, ili EGFR, proteina; inhibiranje topoizomerase II; ili moduliranje aktivnosti glukokortikoid receptora.
- 5 12. Spoj bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9 za uporabu u liječenju raka povezanog sa c-set, Bcr-Abl, FLT3, ili EGFR; B-stanice ili T-stanice non-Hodgkinove limfome; liječenju ili inhibiranju angiogeneze; ili blokiranju, zatvaranju ili na neki drugi način remećenju protoka krvi u neovaskulaturi u sisavca.
13. Uporaba spoja bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9 za proizvodnju lijeka za uporabu u liječenju raka povezanog sa c-set, Bcr-Abl, FLT3, ili EGFR; B-stanice ili T-stanice non-Hodgkinove limfome; liječenju ili inhibiranju angiogeneze; ili blokiranju, zatvaranju ili na neki drugi način remećenju protoka krvi u neovaskulaturi u sisavca.
- 10 14. Spoj bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9, ili njegov tautomer ili farmaceutski prihvatljiva sol, za uporabu u liječenju ili prevenciji gljivične, bakterijske, virusne ili parazitske zaraze; ili liječenju ili prevenciji upalnog ili imunološkog poremećaja; ili suzbijanju imunološkog sustava u subjektu.
- 15 15. Uporaba spoja bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9, ili njegovog tautomera ili farmaceutski prihvatljive sol, za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju gljivične, bakterijske, virusne ili parazitske zaraze; ili liječenje ili prevenciju upalnog ili imunološkog poremećaja; ili suzbijanje imunološkog sustava u subjektu.
16. Farmaceutski pripravak, koji sadrži farmaceutski prihvatljivi nosač i spoj bilo kojeg od zahtjeva 1 do 9, te opcionalno nadalje sadrži jedan ili više dodatnih terapeutska agensa.