



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20250213 T1

HR P20250213 T1

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

(51) MKP:

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)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.04.2025.

(21) Broj predmeta: P20250213T

(22) Datum podnošenja : 13.10.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21171619.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 13.10.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3929190 A1
Datum objave europske prijave patenta: 29.12.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3929190 B1
Datum objave europskog patenta: 25.12.2024.

(31) Broj prve prijave: 201462063394 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 13.10.2014.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 15850314.4 13.10.2015. (62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 19196713.2 13.10.2015.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Yuhan Corporation, 74 Noryangjin-ro, Dongjak-gu, 06927 Seoul, KR
Byung-Chul Suh, Lexington, 02420, US
Paresh Devidas Salgaonkar, Medford, 02155, US
Jaekyoo Lee, North Andover, 01845, US
Jong Sung Koh, 14414 Gyeonggi-do, KR
Ho-Juhn Song, Andover, 01810, US
In Yong Lee, Belmont, 02478, US
Jaesang Lee, Belmont, 02478, US
Dong Sik Jung, 31089 Chungcheongnam-do, KR
Jung-Ho Kim, 13565 Gyeonggi-do, KR
Se-Won Kim, 13517 Gyeonggi-do, KR

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

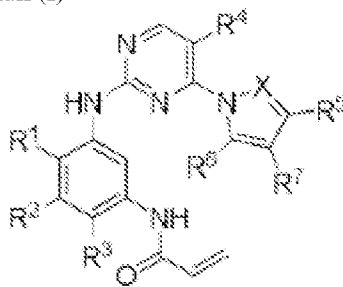
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI I PRIPRAVCI ZA MODULACIJU AKTIVNOSTI EGFR MUTANTNE KINAZE

HR P20250213 T1

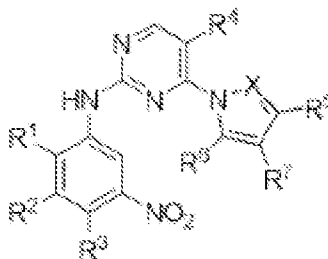
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Metoda za pripremu spoja prema formuli (I)



Formula (I)

koji sadrži redukciju spoja formule (f)



f

uporabom redukcijskog sredstva u prvom otapalu, nakon čega slijedi stvaranje amida u prisutnosti akrilolil klorida i prve baze u drugom otapalu, pri čemu:

X je CH ili N;

R¹ je H, R⁸ ili -OR⁸;

R² je vodik, C₁₋₆ alkil, 6-10 člani monociklički ili biciklički aril, ili 5-10 člani heteroaril koji sadrži 1-4 heteroatoma odabrana između N, O, i S, pri čemu je aril ili heteroaril izborno i neovisno supstituiran na jednom ili više atoma ugljika s R¹³; i gdje je heteroaril koji ima jedan ili više dušikovih atoma izborno i neovisno supstituiran na jednom ili više dušikovih atoma s R⁸;

R³ je vodik, 4-7 člani monociklički heterociklil koji sadrži 1-2 heteroatoma odabrana između N, O i S, i izborno supstituiran s okso, 5-6 članim heteroarilom koji sadrži 1-3 heteroatoma odabrana između N, O i S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹² ili fenila, gdje je heteroaril ili fenil izborno i neovisno supstituiran na jednom ili više atoma ugljika s R¹³; i gdje je heterociklil ili heteroaril koji ima jedan ili više dušikovih atoma izborno i neovisno supstituiran na jednom ili više dušikovih atoma s R⁸;

R⁴ je vodik, C₁₋₄ alkil, C₃₋₅ cikloalkil, F, Cl, Br, CN, ili CF₃;

R⁵ je vodik, CF₃, C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, 5-6 člani heteroaril koji sadrži 1-3 heteroatoma odabrana između N, O i S, ili 6-10 člani monociklički ili biciklički aril, gdje je heteroaril ili aril izborno i neovisno supstituiran na jednom ili više ugljikovih atoma s R¹³;

R⁶ je vodik ili C₁₋₆ alkil;

R⁷ je vodik, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, C₁₋₃ alkil, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰, ili C(O)NR¹¹R¹², pri čemu je svaki n neovisno 1 ili 2;

R⁸ je odabran između C₁₋₆ alkila ili C₃₋₇ cikloalkila;

R⁹ je odabran između C₁₋₆ alkila, C₃₋₇ cikloalkila ili 4-7 članog heterociklila koji sadrži 1-2 heteroatoma odabranih između N, O i S, gdje je C₁₋₆ alkil ili C₃₋₇ cikloalkil izborno supstituiran s halogenom ili -OR⁸, i gdje je 4-7 člani heterociklil koji ima jedan dušikov atom izborno i neovisno supstituiran s -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸ ili C(O)NHR⁸; R¹⁰ je C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ cikloalkil, ili (CH₂)_nNR⁹R⁹, gdje je svaki n neovisno 1 ili 2;

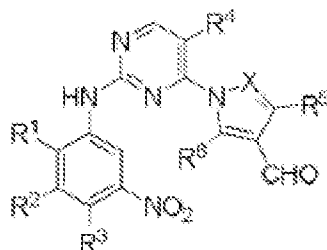
R¹¹ i R¹², uzeti zajedno s atomom dušika na koji su vezani, tvore, neovisno za svako pojavljivanje,

i) 3-8 članu zasićenu ili djelomično zasićenu monocikličku skupinu koja nema heteroatom osim atoma dušika na koji su vezani R¹¹ i R¹², pri čemu je navedena 3-8 člana zasićena ili djelomično zasićena monociklička skupina izborno i neovisno supstituirana na jednom ili više ugljika (npr. na jednom, dva, ili tri atoma ugljika) s halogenom, hidroksilom, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, ili -NR¹¹R¹², ili

ii) 5-8 članu zasićenu ili djelomično zasićenu monocikličku skupinu koja ima 1 ili 2 heteroatoma, uz atom dušika na koji su vezani R¹¹ i R¹², pri čemu su navedeni heteroatom neovisno odabrani između dušika, kisika, sumpora, sulfona ili sulfoksida, pri čemu navedena 5-8 člana zasićena ili djelomično zasićena monociklička skupina koja ima 1 ili 2 atoma dušika je izborno supstituirana na jednom ili više atoma ugljika ili dušika (npr. na jednom, dva, ili tri atoma ugljika ili dušika) s -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NHR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂ ili -SO₂NR⁸; i

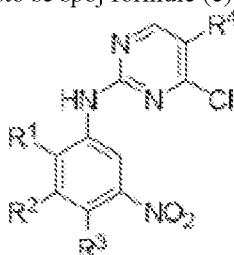
R^{13} je odabran između halogena, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ ili C_{2-4} alkenila.

2. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što se spoj formule (f) dobiva reduktivnom aminacijom spoja formule (e)

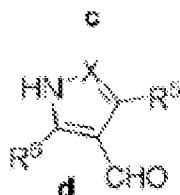


- 5 i derivat amina korištenjem reduktivnog sredstva u trećem organskom otapalu; pri čemu su X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 definirani kao u zahtjevu 1.

3. Metoda prema zahtjevu 2, naznačena time što se spoj formule (e) dobiva reakcijom spoja formule (c)

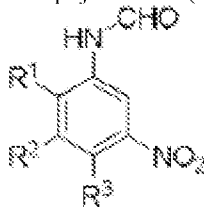


s heteroarilnim intermedijerom formule (d)



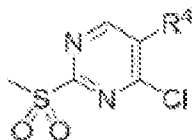
- 10 u prisutnosti druge baze, u četvrtom organskom otapalu; pri čemu su X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 definirani kao u zahtjevu 1.

4. Metoda prema zahtjevu 3, naznačena time što se spoj formule (c) dobiva reakcijom spoja formule (a)



a

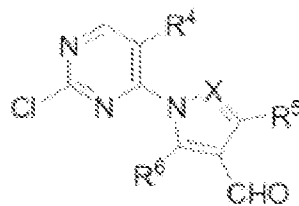
- 15 sa spojem formule (b)



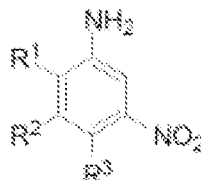
b

u prisutnosti treće baze u petom organskom otapalu; pri čemu su R^1 , R^2 , R^3 i R^4 definirani kao u zahtjevu 1.

5. Metoda prema zahtjevu 2, naznačena time što se spoj formule (e) dobiva reakcijom spoja formule (h)

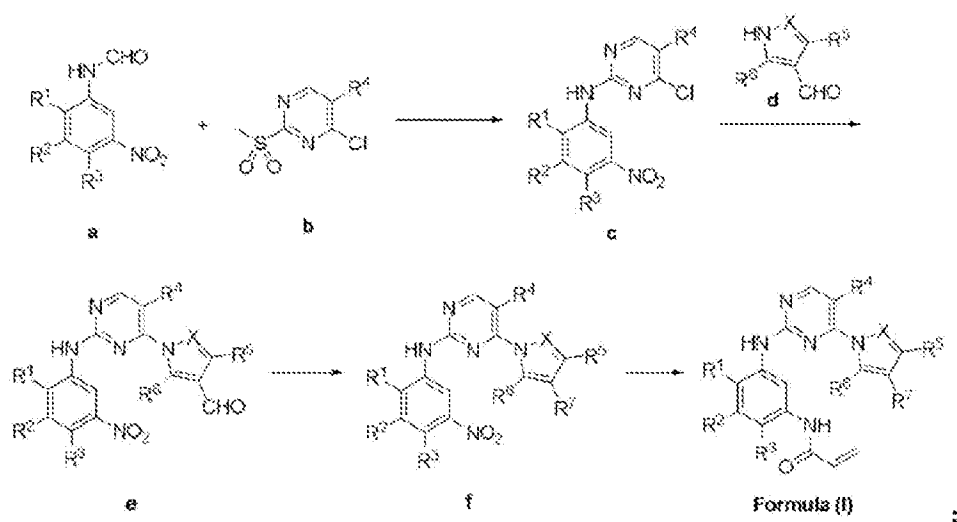
**h**

s anilinskim intermedijerom formule (g)

**g**

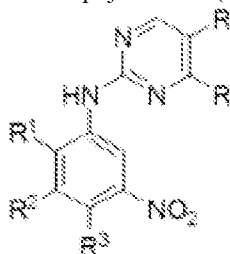
u prisutnosti četvrte baze u petom organskom otapalu, ligand, paladij katalizator u petom organskom otapalu; pri čemu su X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ i R⁶ definirani kao u zahtjevu 1.

6. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što je spoj formule (I) pripravljen prema shemi I:

Shema I

pri čemu su X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ definirani kao u zahtjevu 1.

7. Metoda prema zahtjevu 2, naznačena time što se spoj formule (e) dobiva reakcijom spoja formule (k)



gdje je R = SO₂Me i R¹, R², R³, i R⁴ su kao što je definirano u zahtjevu 1, sa spojem formule (d) u prisutnosti druge baze u četvrtom organskom otapalu.

8. Metoda prema zahtjevu 4 ili zahtjevu 5, naznačena time što je peto organsko otapalo općenito odabrano između acetona, tetrahidrofurana, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diklormetana, dikloretana, ili acetonitrila.
9. Metoda prema zahtjevu 3 ili zahtjevu 7, naznačena time što je četvrto organsko otapalo odabrano između toluena, dioksana, tetrahidrofurana, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ili N-metilmorfolina.
10. Metoda prema zahtjevu 2, naznačena time što je treće organsko otapalo odabrano između tetrahidrofurana, metanola, etanola, diklorometana, dikloroetana, N,N-dimetilacetamida ili N,N-dimetilformamida.

11. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što je prvo otapalo odabrano između metanola, etanola, tert-butanola ili vode.
12. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što je drugo otapalo odabrano između diklorometana, tetrahidrofurana, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ili vode.
- 5 13. Metoda prema zahtjevu 3, 4 ili 7, naznačena time što su druga i treća baza odabrane između K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, NaH, tert-BuOK, ter-BuONa, trietilamina, ili diizopropiletilamina.
14. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što je prva baza odabrana između trietilamina, diizopropiletilamina, NaH, $NaHCO_3$, tert-BuOK, tert-BuONa, Cs_2CO_3 , ili K_2CO_3 .
- 10 15. Metoda prema zahtjevu 5, naznačena time što je četvrta baza odabrana između NaH, n-BuLi, Cs_2CO_3 , trietilamina, ili diizopropiletilamina.