



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20230704 T1

HR P20230704 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 27.10.2023.

(21) Broj predmeta: P20230704T

(22) Datum podnošenja : 18.05.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20208218.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.05.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3800189 A1
Datum objave europske prijave patenta: 07.04.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3800189 B1
Datum objave europskog patenta: 28.06.2023.

(31) Broj prve prijave: 201662338359 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.05.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 17726442.1 18.5.2017.

(73) Nositelji patenta:

Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Boulevard 9th Floor, Stamford, CT 06901, US

(72) Izumitelji:

Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US
Mark Reynolds, Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, US

Charles Todd Eary, Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, US

Stacey Spencer, 873 Stagecoach Trail, Lyons, CO 80540, US

Derrick Juengst, 4529 Canterbury Drive, Boulder, CO 80301, US

Bruno Hache, Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, US

Yutong Jiang, Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Julia Haas, Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

Steven W. Andrews, Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

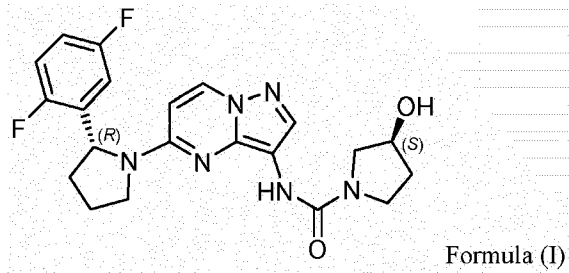
(54) Naziv izuma:

PRIPRAVA (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUORFENIL)PIROLIDIN-1-IL)PIRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-IL)-3-HIDROKSIPIROLIDIN-1-KARBOKSAMIDA

HR P20230704 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

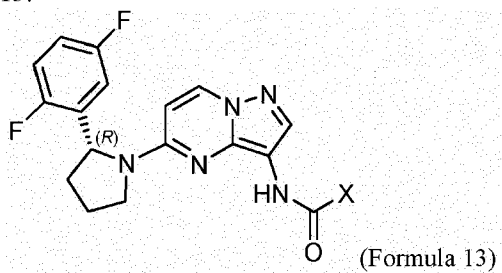
1. Postupak pripreve spoja Formule I:



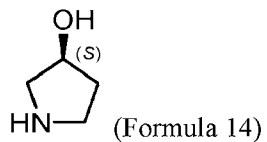
ili njegove soli,

naznačen time što se sastoji u:

(a) obradi spoja Formule 13:

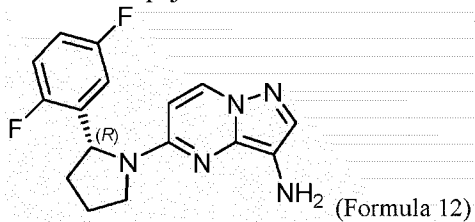


ili njegove soli, spojem Formule 14:



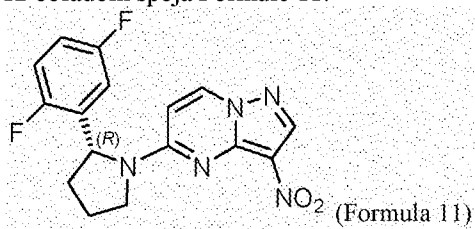
ili njegovom solju, kako bi se dobilo spoj Formule I; uz izborno dobivanje soli spoja Formule I;

(b) pripravi spoja Formule 13 obradom spoja Formule 12:



ili njegove soli, spojem formule XC(O)Z, kako bi se dobilo spoj Formule 13, ili njegovu sol, te

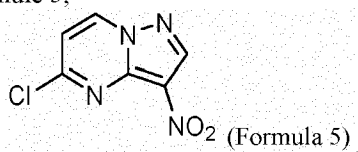
(c) pripravi spoja Formule 12 obradom spoja Formule 11:

ili njegove soli, sustavom za reduciranje skupine nitro kako bi se dobilo spoj Formule 12, ili njegovu sol;
gdje sustav za reduciranje skupine nitro sadrži:

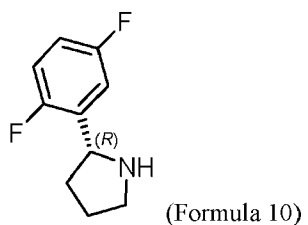
- (i) paladij, platinu, rodij, rutenij, nikal, bakar, željezo ili kositar;
- (ii) LiAlH_4 , NaBH_4 ili diizobutilaluminijev hidrid (DIBAL); ili
- (iii) organski spoj koji može osigurati vodik;

gdje je X halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, ili $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ariloksi, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira iz skupine koju čine $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenalkil, halogen, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, te NR^1R^2 , gdje se svakog od R^1 i R^2 neovisno bira između vodika i $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkila; igdje je Z izlazna skupina, koju se bira između halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ariloksi i 5-člani heteroaril, koji sadrži najmanje jedan dušik izravno vezan na C=O u XC(O)Z , od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira iz skupine koju čine $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenalkil, halogen, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, te NR^5R^6 , gdje se svakog od R^5 i R^6 neovisno bira između vodika i $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkila; uz uvjet da ako je Z izborno supstituirani $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksi, izborno supstituirani $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ariloksi, Z i X su isti.

2. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je X halogen.
3. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što je X Cl.
4. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što je X Br.
5. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je X C₆-C₁₀ ariloksi.
- 5 6. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 5, **naznačen time** što je X fenoksi.
7. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se spoj Formule 12, ili njegovu sol, izolira prije obrade spojem formule XC(O)Z.
8. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je organski spoj koji može osigurati vodik cikloheksen.
- 10 9. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što sustav za reduciranje skupine nitro sadrži Pd, Pd/C, Raneyev nikal, PtO₂ ili Fe u kiselini.
10. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što sustav za reduciranje skupine nitro sadrži Pd.
11. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što sustav za reduciranje skupine nitro sadrži Pd/C.
12. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-11, **naznačen time** što dodatno uključuje korak pripreve spoja Formule 11 obradom spoja Formule 5,
- 15

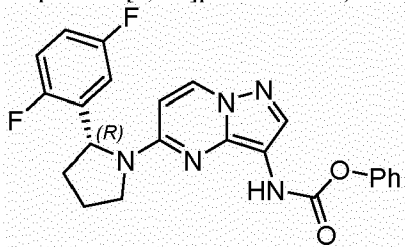


ili njegove soli, spojem Formule 10:



ili njegovom solju, kako bi se dobilo spoj Formule 11, ili njegovu sol.

- 20 13. Međuprodukt, **naznačen time** što je koristan za pripravu inhibitora TRK kinaze, koji je fenil-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)-3,4-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamat:



u obliku izolirane krutine.