



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171601 T1

HR P20171601 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.12.2017.

(21) Broj predmeta: P20171601T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.10.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2013058614
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.09.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13762703.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.09.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014039899
Datum međunarodne objave: 13.03.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2892900 A1
Datum objave europske prijave patenta: 15.07.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2892900 B1
Datum objave europskog patenta: 16.08.2017.

(31) Broj prve prijave: 201261699038 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.09.2012.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

201261728693 P 20.11.2012. US

201361782605 P 14.03.2013. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 17152898.7 6.9.2013.

(73) Nositelj patenta:

Principia Biopharma Inc., 400 East Jamie Court, Suite 302, South San Francisco, CA 94080, US

(72) Izumitelj:

Tim Owens, c/o Principia Biopharma Inc., 400 East Jamie Court, Suite 302, South San Francisco, CA 94080, US
Erik Verner, 1521 Notre Dame Avenue, Belmont, CA 94002, US

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

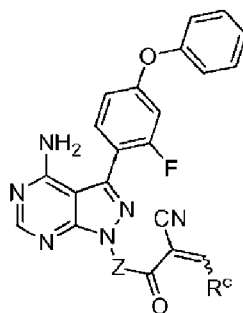
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI PIRAZOLOPIRIMIDINA AKO INHIBITORI KINAZE

HR P20171601 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

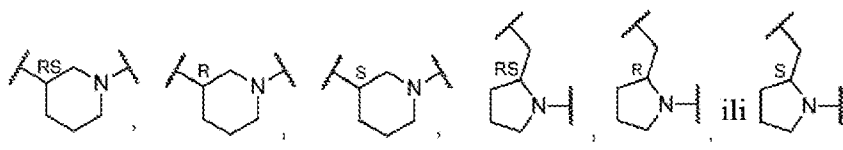
1. Spoj s formulom (I):



(I)

5 naznačen time da:

-Z- je:



i

R^c je -C(CH₃)₂-(piperazin-1-il), -C(CH₃)₂-(4-metilpiperazin-1-il), -C(CH₃)₂-(4-etilpiperazin-1-il), -C(CH₃)₂-N(CH₃)oksetan-3-il, -C(CH₃)₂-N(CH₂CH₃)oksetan-3-il, -C(CH₃)₂-N(ciklopropil)oksetan-3-il, -C(CH₃)₂-NHoksetan-3-il, ili -C(CH₃)₂-2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il;

i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj prema zahtjevu 1 i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol naznačen time da je spoj odabran od skupa koji sadrži:

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-piperazin-1-il-pent-2-enenitril;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-piperazin-1-il-pent-2-enenitril;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-[metil(oksetan-3-il)amino]pent-2-enenitril;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-[metil(oksetan-3-il)amino]pent-2-enenitril;

2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-(oksetan-3-ilamino)pent-2-enenitril;

2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-4-(oksetan-3-ilamino)pent-2-enenitril;

2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-karbonil]-4-metil-4-[metil(oksetan-3-il)amino]pent-2-enenitril;

2-[(3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-karbonil]-4-metil-4-[metil(oksetan-3-il)amino]pent-2-enenitril;

2-[[3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-il]karbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;

2-[[3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-il]karbonil]-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;

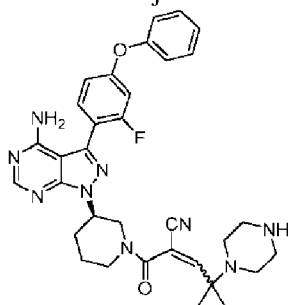
2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enenitril;

2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enenitril;

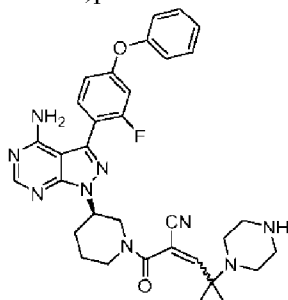
(S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-(etil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;

(R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-(etil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;

- (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-
(etil(oksetan-3-il)amino)pent-2-enenitril;
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-
(etil(oksetan-3-il)amino)pent-2-enenitril;
5 (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(2-
oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enenitril;
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(2-
oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enenitril;
(S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-
10 metil-4-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enenitril;
(R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-
metil-4-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pent-2-enenitril;
2-[(2S)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-
4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;
15 2-[(2R)-2-[[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-metil]pirolidin-1-karbonil]-4-metil-
4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;
2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]-piperidin-1-il]karbonil]-4-
metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;
2-[(3S)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]-piperidin-1-il]karbonil]-4-
20 metil-4-(4-etilpiperazin-1-il)pent-2-enenitril;
(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-
(oksetan-3-il)aminopent-2-enenitril;
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-
(oksetan-3-il)aminopent-2-enenitril;
25 (R)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-
(ciklopropil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;
(S)-2-(2-((4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirolidin-1-karbonil)-4-
(ciklopropil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-
30 (ciklopropil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;
(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-
(ciklopropil(oksetan-3-il)amino)-4-metilpent-2-enenitril;
ili smjesa njihovih R i S izomera; ili
(E) ili (Z) izomer bilo kojeg od gore navedenih spojeva.
35 3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2 i/ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol naznačen time da je spoj (E) izomer
ili (Z) izomer od 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-
karbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enenitrila koji ima strukturu:

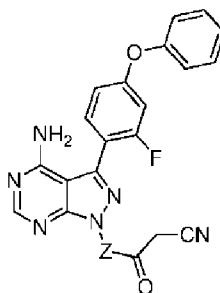


4. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2 i/ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol naznačen time da je spoj smjesa (E)
40 izomera i (Z) izomera od 2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enenitrila koji ima strukturu:



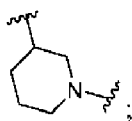
5. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži spoj i/ili farmaceutska prihvatljivu sol prema bilo kojem od
zahtjeva 1 do 4 i farmaceutska prihvatljivo pomoćno sredstvo.

6. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 5 naznačen time da je farmaceutski pripravak enterički premazan ili formulacija s odloženim otpuštanjem.
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol naznačen time da je za upotrebu u liječenju bolesti izabranih od autoimunih bolesti, heteroimunih stanja ili bolesti, upalnih bolesti, te karcinoma.
8. Spoj i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu prema zahtjevu 7 naznačen time da je bolest odabrana od autoimunih bolesti, heteroimunih stanja ili bolesti, te upalnih bolesti, pri čemu se autoimune bolesti biraju iz skupa koji čine upalna bolest crijeva, ulcerativni kolitis, artritis, lupus, reumatoidni artritis, psorijazni artritis, osteoartritis, Stillova bolest, juvenilni artritis, dijabetes, miastenija gravis, Hashimotov tiroiditis, Ordov tiroiditis, Gravesova bolest, Sjogrenov sindrom, Sjogrenova bolest suhog oka, ne-Sjogrenova bolest suhog oka, multipla skleroza, Guillain-Barreov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis, Addisonova bolest, sindrom opsoklonus- mioklonus, ankilozirajući spondilitis, sindrom protu-fosfolipidnog protutijela, aplastična anemija, autoimuni hepatitis, celijakija, Goodpastureov sindrom, idiopatska trombocitopenična purpura, optički neuritis, sklerodermija, primarna bilijarna ciroza, Reiterov sindrom, Takayasuov arteritis, temporalni arteritis, topla autoimuna hemolitička anemija, Wegenerova granulomatoza, psorijaza, alopecija universalis, Behcetova bolest, kronični umor, disautonomija, endometrioz, intersticijski cistitis, neuromiotonija, sklerodermija, te vulvodinija; heteroimuno stanje ili bolest se bira iz skupa koji čine bolest presatka protiv domaćina, transplantacija, transfuzija, anafilaksa, alergija, hiperosjetljivost tip I, alergijski konjunktivitis, alergijski rinitis, i atopijski dermatitis; te pri čemu je upalna bolest odabrana iz skupa koji čine astma, apendicitis, blefaritis, bronhiolitis, bronhitis, bursitis, cervicitis, kolangitis,olecistitis, kolitis, konjunktivitis, cistitis, dakrioadenitis, dermatitis, urtikarija, dermatomiozitis, encefalitis, endokarditis, endometritis, enteritis, enterokolitis, epikondilitis, epididimitis, fascitis, fibrozitis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis suppurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mijelitis miokarditis, miozitis, nefritis, ooforitis, orhitis, osteitis, otitis, pankreatitis, parotitis, perikarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, pneumonitis, upala pluća, proktitis, prostatitis, pijelonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, stomatitis, sinovitis, tendonitis, tonzilitis, uveitis, vaginitis, vaskulitis, i vulvitis.
9. Spoj i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu prema zahtjevu 8 naznačen time da se bolest bira između reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa, lupusa, sistemskog eritematoznog lupusa, uveitisa, urtikarije, atopijskog dermatitisa, vaskulitisa uključujući Wegenerovu granulomatozu, Sjogrenove bolesti, ankilozirajućeg spondilitisa, te astme.
10. Spoj i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol za uporabu prema zahtjevu 7 naznačen time da bolest je rak izabran od limfoma difuznih velikih B-stanica, folikularnog limfoma, kroničnog limfocitnog limfoma, kronične limfocitne leukemije, B-ALL, proliferativne leukemije B-stanica, malog limfocitnog limfoma (SLL), multiplog mijeloma, ne-Hodgkinovog limfoma B-stanica, limfoplazmocitnog limfoma/Waldenströmova makroglobulinemije, limfoma marginalne zone prostate, mijeloma stanica plazme, plazmacitoma, ektranodalnog B-staničnog limfoma marginalne zone, nodalnog B-staničnog limfoma marginalne zone, limfoma plaštenih stanica, medijastinalnog (timusnog) limfoma velikih B-stanica, intravaskularnog limfoma velikih B-stanica, primarnog efuzijskog limfoma, Burkittovog limfoma/leukemije, i limfomatoidne granulomatoze.
11. Spoj za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 7 do 10 naznačen time da se spoj i/ili farmaceutski prihvatljiva sol primjenjuje u kombinaciji s jednim ili više antikancerogenih ili protuupalnih sredstava.
12. Postupak za pripremu spoja prema zahtjevu 3 ili zahtjevu 4 naznačena time da obuhvaća:
 - (a) reakciju spoja formule (1):

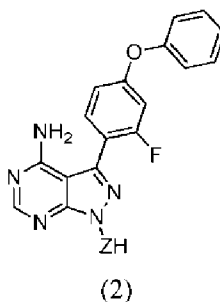


(1)

pri čemu:
-Z- je

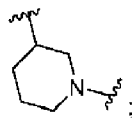


s aldehydom formule $R^c\text{CHO}$ gdje R^c je $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -(piperazin-1-il); ili
(b) reakciju spoja formule (2):



pri čemu:

-Z- je



- 5 sa spojem formule $R^cCH=C(CN)CO_2H$ ili $R^cCH=C(CN)COX$ (gdje R^c je $-C(CH_3)_2$ -(piperazin-1-il)) i X je izlazna skupina koja se može zamijeniti dušikovim atomom iz skupine Z pod reakcijskim uvjetima spajanja amida;
- (c) proizvoljno pripremanje kisele adicijske soli spoja iz koraka (a) ili (b) iznad;
- (d) proizvoljno pripremanje slobodne baze spoja dobivenog iz koraka (a), (b), ili (c) iznad;
- (e) proizvoljno odvajanje pojedinačnih stereoizomera od spojeva dobivenih iz koraka (a), (b), (c), ili (d) iznad; i
- 10 (f) proizvoljno odvajanje pojedinačnih (E) i (Z) izomera od spojeva dobivenih iz koraka (a), (b), (c), (d), ili (e) iznad.