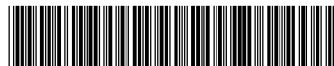




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20150273 T1

HR P20150273 T1

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

(51) MKP:

C07D 243/24 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 19.06.2015.

(21) Broj predmeta: P20150273T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.03.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012030021
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.03.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12711102.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.03.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012129353
Datum međunarodne objave: 27.09.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2688873 A1
Datum objave europske prijave patenta: 29.01.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2688873 B1
Datum objave europskog patenta: 21.01.2015.

(31) Broj prve prijave: 201161466238 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.03.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road,
Princeton, 08543-4000 NJ, US**

(72) Izumitelji:

**Claude Quesnelle, c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route
206&Province Line Road, Princeton, 08543 NJ, US
Soong-Hoon Kim, c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-
Rocky Hill Road, Pennington, 08543 NJ, US
Francis Lee, c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206&Province
Line Road, Princeton, 08543 NJ, US
Ashvinikumar Gavai, c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route
206&Province Line Road, Princeton, 08543 NJ, US**

(74) Zastupnik:

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

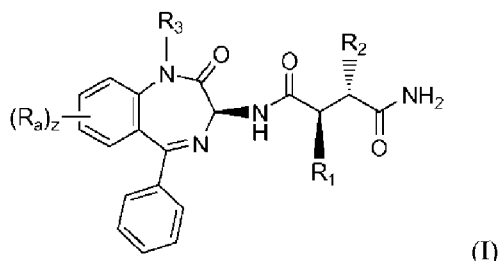
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI BIS(FLOROALKIL)-1,4-BENZODIAZEPINONA

HR P20150273 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj Formule (I):



naznačen time, što su:

R₁ je -CH₂CF₃ ili -CH₂CH₂CF₃;

R₂ je -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, ili -CH₂CH₂CH₂CF₃;

R₃ je H, -CH₃, -CD₃, -CHD₂, ili -CH₂D;

R_a, svaki nezavisno, je F, Cl, -CN, -OCH₃, i/ili -NHCH₂CH₂OCH₃; i

z je nula, 1 ili 2.

2. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što su:

R₁ je -CH₂CF₃ ili -CH₂CH₂CF₃; a

R₂ je -CH₂CF₃ ili -CH₂CH₂CF₃.

3. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je z nula ili 1.4. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što su:

R₁ je -CH₂CH₂CF₃; a

R₂ je -CH₂CH₂CF₃.

5. Spoj prema Zahtjevu 4, **naznačen time**, što je z jednako 0 ili 1.6. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što je z jednako 1 ili 2.7. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se bira između:

(2R,3S)-N-((3S)-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (1);

(2R,3S)-N-((3S)-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (2);

(2R,3S)-N-((3S)-1-Metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (3);

(2R,3S)-N-((3S)-1-Metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (4);

(2R,3S)-N-((3S)-1-(²H₃)Metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (5);

(2R,3S)-N-((3S)-7-kloro-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (6);

(2R,3S)-N-((3S)-8-metoksi-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (7);

(2R,3S)-N-((3S)-8-fluoro-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (8);

(2R,3S)-N-((3S)-7-metoksi-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (9);

(2R,3S)-N-((3S)-7-fluoro-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (10);

(2R,3S)-N-((3S)-8-kloro-1-metil-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (11);

(2R,3S)-N-((3S)-9-metoksi-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (12);

(2R,3S)-N-((3S)-8-metoksi-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (13);

(2R,3S)-N-((3S)-7-metoksi-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (14);

(2R,3S)-N-((3S)-8-cijano-9-metoksi-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (15);

(2R,3S)-N-((3S)-8,9-dikloro-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (16);

(2*R*,3*S*)-N-((3*S*)-9-fluoro-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (17);

(2*R*,3*S*)-N-((3*S*)-9-kloro-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (18);

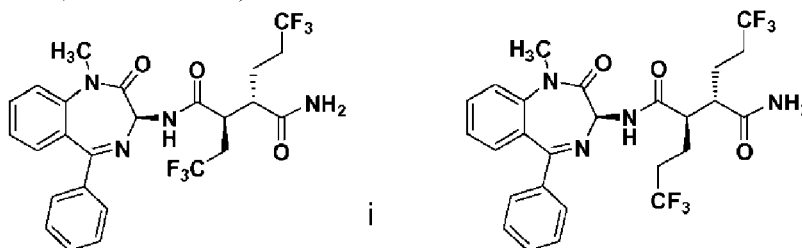
(2*R*,3*S*)-N-((3*S*)-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (19);

(2*R*,3*S*)-N1-((3*S*)-8-Metoksi-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (20); i

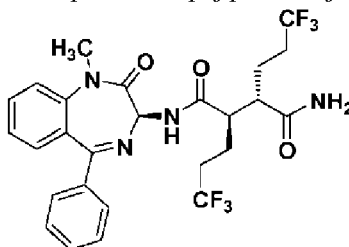
(2*R*,3*S*)-N-((3*S*)-9-((2-Metoksietil)amino)-2-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)sukcinamid (21).

8. Spoj prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što R₃ predstavlja H ili -CH₃.

9. Spoj prema Zahtjevu 8, **naznačen time**, što se bira između:



10. Spoj prema Zahtjevu 9, **naznačen time**, što spomenuti spoj predstavlja



11. Spoj prema Zahtjevu 10, **naznačen time**, što je spomenuti spoj u kristalnom Obliku N-1, kojeg karakterizira jedno od sljedećih obilježja:

a) simulirani spektar difrakcije X-zraka praha, koji je u biti prikazan na Slici 1 i/ili opaženi spektar PXRD, kao što je prikazan na Slici 1;

b) spektar difrakcije X-zraka praha, koji sadrži četiri ili više, poželjno pet ili više vrijednosti 2θ (CuKα λ=0,15418 nmÅ), koje se biraju između: 5.7±0.2, 7.5±0.2, 10.3±0.2, 10.7±0.2, 15.2±0.2, 16.8±0.2, 20.2±0.2 i 20.7±0.2, pri čemu je ovaj spektar PXRD Oblika N-1 mjereno na temperaturi od oko 20 °C;

c) parametri jedinične stanice, koji su u biti jednaki sa ovima koji slijede:

Dimenzije stanice:

a = 0,941 nm

b = 1,774 nm

c = 3,194 nm

α = 90.0°

β = 98.4°

γ = 90.0°

Prostorna grupa: P21

Molekula spomenutog spoja/asimetrična jedinica: 4

pri čemu su parametri stanice Oblika N-1 mjereno na temperaturi od oko -10 °C; i/ili

d) frakcijske atomske koordinate, na temperaturi od oko 25 °C, koje su u biti navedene u Tabeli 1:

Tabela 1

Atomske koordinate (×10⁴) i Parametri ekvivalentnog izotropskog izmještanja (Å² × 10³)
(Napomena: 1 Å = 0,1 nm)

	x	y	z	U(eq)*
N(7)	10824(5)	7415(3)	1732(1)	39(1)
N(3)	4985(5)	565(2)	1293(1)	33(1)
O(3)	7152(4)	45(2)	1509(1)	45(1)
N(8)	9981(6)	10557(3)	1329(2)	60(2)

HR P20150273 T1

O(7)	12033(5)	10000(2)	1229(1)	55(1)
O(6)	8697(5)	7992(2)	1768(1)	53(1)
F(4)	11039(5)	8541(3)	79(1)	76(1)
C(17)	5836(7)	8(3)	1469(1)	30(1)
N(11)	3979(5)	1500(3)	3735(1)	35(1)
N(2)	5338(6)	2530(3)	994(1)	41(1)
C(8)	7012(6)	1237(3)	77(2)	35(1)
N(15)	9277(5)	4606(3)	3230(1)	37(1)
C(39)	9990(7)	8020(3)	1739(2)	36(1)
O(2)	3365(5)	1827(2)	1076(1)	49(1)
N(6)	10513(6)	5383(3)	1910(2)	46(1)
C(41)	10028(6)	9204(3)	1300(2)	36(1)
C(18)	5094(6)	-692(3)	1616(2)	33(1)
C(22)	5502(6)	-1369(3)	1360(2)	34(1)
C(23)	4828(7)	-2081(3)	1501(2)	35(1)
C(2)	6832(7)	2584(3)	978(2)	44(2)
C(14)	5639(7)	1198(3)	1113(2)	37(1)
C(36)	10130(7)	6682(3)	1698(2)	37(1)
C(15)	4647(7)	1875(3)	1071(2)	37(1)
O(14)	3524(5)	-2130(3)	1484(2)	63(1)
O(9)	5867(5)	1970(2)	3461(1)	46(1)
C(64)	4608(7)	2008(3)	3517(2)	35(1)
C(49)	7025(7)	893(4)	5004(2)	47(2)
O(12)	7212(5)	3943(2)	3143(1)	57(1)
F(5)	8960(5)	8082(2)	93(1)	73(1)
C(33)	8030(8)	6274(4)	-21(2)	55(2)
N(5)	9704(5)	6528(3)	1249(1)	36(1)
C(42)	10783(8)	9965(4)	1287(2)	46(2)
O(5)	12472(5)	6155(3)	1945(1)	62(1)
C(37)	11163(8)	6062(4)	1872(2)	46(2)
F(7)	9290(6)	2987(3)	5202(1)	94(2)
C(65)	3707(6)	2688(3)	3341(2)	33(1)
N(4)	5716(6)	-2636(3)	1628(2)	53(1)
C(7)	6778(6)	1429(3)	518(2)	34(1)
O(8)	2612(5)	231(2)	3943(1)	53(1)
O(11)	10584(6)	5864(3)	3001(1)	61(1)
C(89)	8963(6)	2807(3)	3658(2)	41(1)
C(70)	4269(7)	3355(4)	4041(2)	47(2)
N(13)	8438(5)	5493(3)	3689(1)	37(1)
C(20)	5588(7)	-808(3)	2089(2)	38(1)

HR P20150273 T1

C(85)	9369(8)	5946(4)	3070(2)	46(2)
N(14)	8611(7)	6593(3)	3016(2)	55(1)
N(16)	8948(7)	1437(3)	3656(2)	68(2)
N(9)	5416(5)	1109(3)	4375(1)	37(1)
C(71)	4930(8)	4055(3)	4280(2)	51(2)
N(12)	4314(6)	4592(3)	3189(2)	68(2)
C(1)	7546(7)	2068(3)	746(2)	41(2)
O(13)	11084(5)	2050(3)	3796(2)	67(1)
C(73)	7471(7)	6206(4)	4209(2)	46(2)
C(6)	9033(7)	2147(4)	744(2)	51(2)
C(88)	9391(7)	3239(3)	3270(2)	44(2)
C(40)	10716(7)	8794(3)	1708(2)	41(1)
C(54)	7871(7)	381(4)	5261(2)	47(2)
C(67)	3574(8)	4095(4)	3382(2)	51(2)
F(6)	8838(6)	3995(2)	4842(1)	84(1)
C(79)	7137(9)	6649(4)	3054(2)	56(2)
C(24)	8991(7)	5283(3)	1841(2)	45(2)
C(31)	8282(6)	5837(3)	703(2)	37(1)
C(47)	9570(7)	9167(4)	501(2)	46(2)
C(63)	4839(6)	898(3)	3940(2)	34(1)
C(90)	9762(7)	2060(3)	3707(2)	45(2)
C(55)	6443(6)	715(3)	4559(2)	39(1)
C(68)	3723(8)	2732(4)	2864(2)	60(2)
C(59)	8345(10)	-1056(5)	3924(2)	70(2)
C(75)	7821(8)	5880(5)	4945(2)	68(2)
C(32)	8425(7)	6417(3)	405(2)	50(2)
O(10)	2312(5)	4203(3)	3420(2)	75(2)
C(48)	9694(8)	8740(4)	112(2)	57(2)
N(10)	4682(6)	-430(3)	4071(1)	46(1)
C(60)	9196(10)	-525(5)	4132(3)	78(3)
C(72)	7560(6)	5996(3)	3766(2)	38(1)
C(11)	7228(8)	906(5)	-774(2)	65(2)
C(95)	9510(8)	3334(4)	4845(2)	56(2)
C(86)	8534(6)	5301(3)	3249(2)	36(1)
C(16)	4463(10)	3237(4)	980(2)	75(3)
C(62)	3917(7)	205(4)	3981(2)	43(2)
C(46)	10181(7)	8747(4)	901(2)	44(2)
C(57)	6210(8)	-445(3)	4106(2)	51(2)
C(30)	8759(6)	5995(3)	1157(2)	35(1)
C(66)	4345(6)	3404(3)	3568(2)	37(1)

HR P20150273 T1

C(87)	8540(6)	3940(3)	3212(2)	40(1)
C(93)	9371(7)	3266(3)	4063(2)	46(2)
C(58)	6870(9)	-1041(4)	3907(2)	60(2)
F(2)	11777(9)	10008(4)	2879(2)	151(3)
C(74)	7871(7)	5699(4)	4528(2)	55(2)
C(25)	8132(7)	5566(3)	1483(2)	41(1)
C(4)	9061(10)	3259(5)	1173(2)	76(2)
C(26)	6645(7)	5450(3)	1443(2)	48(2)
C(12)	7727(9)	1590(5)	-595(2)	66(2)
C(56)	7085(7)	83(4)	4344(2)	45(2)
C(34)	7488(7)	5600(4)	-167(2)	55(2)
C(9)	6519(7)	574(4)	-101(2)	49(2)
C(3)	7607(10)	3182(4)	1190(2)	66(2)
C(81)	5158(10)	6468(4)	3438(2)	76(2)
C(45)	11099(16)	9317(7)	2895(3)	121(4)
C(43)	10543(9)	9268(4)	2103(2)	64(2)
F(3)	9787(11)	9550(9)	2938(2)	245(7)
C(53)	8327(8)	558(5)	5683(2)	66(2)
C(29)	8344(10)	4873(4)	2138(2)	61(2)
C(5)	9774(10)	2734(5)	964(2)	76(2)
C(80)	6621(7)	6399(3)	3417(2)	53(2)
C(94)	9050(7)	2877(4)	4460(2)	51(2)
C(38)	11435(9)	4768(4)	2102(2)	71(2)
C(13)	7606(7)	1760(3)	-179(2)	48(2)
C(61)	3913(9)	-1147(4)	4095(2)	71(2)
C(52)	8010(10)	1214(6)	5841(2)	79(2)
C(10)	6633(9)	406(4)	-526(2)	68(2)
C(35)	7696(8)	5160(4)	553(2)	57(2)
C(84)	9357(12)	7262(4)	2869(3)	91(3)
C(91)	9330(8)	2785(4)	2864(2)	59(2)
C(27)	6019(9)	5060(4)	1739(2)	69(2)
C(44)	11196(10)	8906(4)	2495(2)	78(2)
C(69)	3191(8)	2018(4)	2628(2)	61(2)
C(78)	7034(8)	6922(4)	4311(2)	64(2)
C(83)	6199(12)	7012(5)	2740(3)	87(3)
C(82)	4221(10)	6784(6)	3121(4)	100(3)
C(51)	7187(10)	1748(5)	5591(2)	79(2)
C(76)	7428(9)	6592(6)	5047(2)	80(3)
F(1)	11661(10)	8983(5)	3228(2)	186(4)
C(50)	6711(8)	1571(4)	5174(2)	58(2)

C(77)	7057(9)	7114(5)	4734(3)	85(3)
N(1)	5875(5)	999(2)	684(1)	34(1)
C(102)	5582(7)	-1953(3)	630(2)	49(2)
C(101)	5084(7)	-1277(3)	879(2)	44(2)
C(100)	5214(10)	-152(4)	2344(2)	73(2)
C(104)	7326(8)	5036(4)	115(2)	70(2)
C(28)	6897(11)	4774(4)	2086(3)	75(2)
F(40)	9173(5)	9112(2)	-241(1)	74(1)
C(105)	8587(8)	41(4)	4352(2)	60(2)
C(124)	2922(10)	2104(6)	2165(3)	82(3)
F(42)	4029(8)	2397(5)	2012(2)	142(3)
F(43)	1850(8)	2595(5)	2046(2)	134(2)
F(41)	2570(8)	1475(4)	1965(2)	139(2)
C(122)	5045(7)	3962(4)	4744(2)	51(2)
F(44)	5920(5)	3370(2)	4887(1)	74(1)
F(45)	5616(5)	4563(2)	4959(1)	75(1)
F(46)	3833(5)	3823(2)	4879(1)	75(1)
C(108)	4748(13)	7054(5)	2773(3)	100(3)
F(47)	8547(9)	2143(4)	2026(2)	152(3)
F(48)	6731(8)	1653(4)	2180(2)	145(2)
F(49)	10919(5)	3510(3)	4901(1)	81(1)
C(123)	7913(9)	2494(5)	2683(2)	73(2)
C(121)	7997(12)	1902(6)	2341(3)	89(3)
C(120)	5377(8)	-1834(4)	184(2)	53(2)
C(109)	5564(11)	-282(5)	2811(2)	79(3)
F(55)	3970(4)	-1704(2)	15(1)	70(1)
F(54)	6048(5)	-1235(2)	59(1)	67(1)
F(56)	5748(5)	-2425(2)	-34(1)	69(1)
F(53)	4868(7)	-845(3)	2948(1)	100(2)
F(51)	5179(13)	300(4)	3035(2)	189(4)
F(52)	6924(8)	-420(6)	2920(2)	181(4)
F(60)	8732(11)	1307(3)	2477(2)	192(4)
*U(eq) je definirano kao jedna trećina traga ortogonaliziranog tenzora U^{ij} .				

12. Farmaceutska formulacija, **naznačena time**, što sadrži spoj prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 11 i neki farmaceutski prihvatljiv nosač.
13. Uporaba u terapiji spoja prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 11.
- 5 14. Uporaba spoja prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 11 u tretmanu kancera.
15. Uzastopna ili istovremena uporaba kombinacije nekog od spoja prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 11, i jednog ili više dodatnih agensa koji se biraju između: dasatinib, paklitaksel, tamoksifen, deksametazon i karboplatin, u tretmanu kancera.