



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20100580 T1

HR P20100580 T1

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

(51) MKP:

C07D 215/54 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.11.2010.

(21) Broj predmeta: P20100580T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 25.10.2010.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2007001338
Datum podnošenja međunarodne prijave: 12.04.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07732381.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 12.04.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007119046
Datum međunarodne objave: 25.10.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2010496 A1
Datum objave europske prijave patenta: 07.01.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2010496 B1
Datum objave europskog patenta: 25.08.2010.

(31) Broj prve prijave: 744857 P
865090 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 14.04.2006.
09.11.2006.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, SE
Donald Cook, AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US
Leslie Dakin, AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US
David Del Valle, 11160 Jollyville Road, Apt 921, Austin, TX 78759, US
Thomas Gero, AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US
David Scott, AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US
Xiaolan Zheng, AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, US

(74) Zastupnik:

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

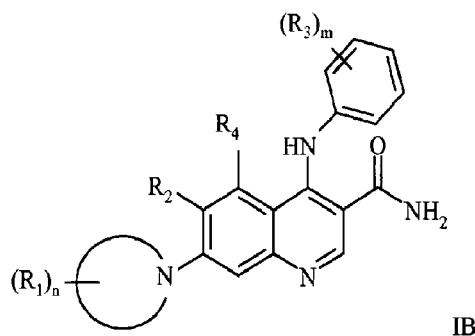
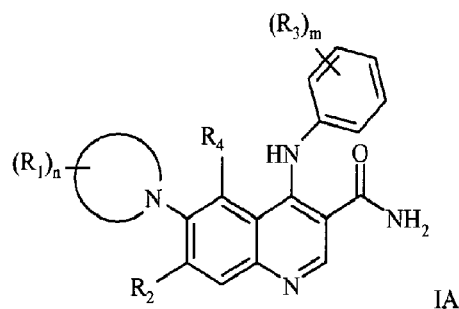
(54) Naziv izuma:

4-ANILINOKVINOLIN-3-KARBOKSAMIDI KAO INHIBITORI CSF-1R KINAZE

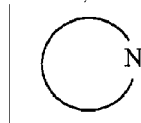
HR P20100580 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

5 1. Spoj formule IA ili IB:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time, da:



10 je 3-10ero člani, vezan dušikom, heterocikal ili heteroaril; pri čemu ako navedeni heterocikal ili heteroaril sadrže -NH- dio taj dušik može biti po izboru supstituiran sa skupinom odabranom iz R₅;

R₁ pri svakoj pojavi je nezavisno halo, hidroksi, nitro, formil, cijano, -CO₂H, -SH, (C₁-C₆)alkil, (C₂-C₆)alkenil, (C₂-C₆)alkinil, (C₃-C₆)cikloalkil, (C₁-C₆)alkoksi, -OC(O)-(C₁-C₆)alkil, -C(O)-(C₁-C₆)alkil, -CO₂(C₁-C₆)alkil, -NR'R'', -NR'-C(O)-(C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkilS(O)_a- pri čemu a je 0 do 2, -NR'-C(O)-O(C₁-C₆)alkil, -NR'-SO₂-(C₁-C₆)alkil, -NR'-C(O)NR'R'', -SO₂-NR'R'', -C(O)-NR'R'', karbociklil, heterociklo, heteroaril ili okso;

15 **R₂** je vodik, halo, hidroksi, nitro, formil, -CO₂H, -SH, cijano, (C₁-C₆)alkil, (C₂-C₆)alkenil, (C₂-C₆)alkinil, (C₃-C₆)cikloalkil, -O-(C₃-C₆)cikloalkil, -OC(O)-(C₁-C₆)alkil, -C(O)-(C₁-C₆)alkil, -CO₂(C₁-C₆)alkil, -NR'R'', -NR'-C(O)-(C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkilS(O)_a- pri čemu a je 0 do 2, -NR'-C(O)-O(C₁-C₆)alkil, -NR'-SO₂-(C₁-C₆)alkil, -NR'-C(O)NR'R'', -SO₂-NR'R'', -C(O)-NR'R'', -OC(O)-NR'R'', karbociklil, heterociklo, heteroaril ili (C₁-C₆)alkoksi;

20 **R₃** pri svakoj pojavi je nezavisno halo, nitro, formil, cijano, hidroksi, -NR'R'', -CO₂H, -C(O)-(C₁-C₆)alkil, -CO₂(C₁-C₆)alkil, -C(O)-NR'R'', -NR'-C(O)-(C₁-C₆)alkil, -NR'-C(O)NR'R'', -NR'-C(O)-O(C₁-C₆)alkil, -O-C(O)-(C₁-C₆)alkil, -SH, -SO₂-NR'R'', (C₁-C₆)alkil, (C₂-C₆)alkenil, (C₂-C₆)alkinil, (C₁-C₆)alkoksi, (C₁-C₆)alkilS(O)_a- pri čemu a je 0 do 2, -NR'-SO₂-(C₁-C₆)alkil, karbociklil, heterociklo, ili heteroaril, pri čemu ako navedeni heterociklo ili heteroaril sadrži -NH- dio taj dušik može biti po izboru supstituiran sa (C₁-C₆)alkilom; ili

25 dvije R₃ skupine na susjednim atomima ugljika mogu po izboru tvoriti 5- ili 6-člani zasićeni, djelomično nezasićeni, nezasićeni i/ili aromatski prsten koji po izboru sadrži 0, 1, ili 2 heteroatoma odabranih iz S, O, ili NR_a pri čemu R_a je odsutan, H ili (C₁-C₆)alkil;

R₄ je vodik ili halo;

m je 0-3; pri čemu vrijednosti R₃ mogu biti iste ili različite;

30 **n** je 0-3; pri čemu vrijednosti R₁ mogu biti iste ili različite;

p je nezavisno 1 ili 2 pri svakoj pojavi; i

R₅ je odabran iz (C₁-C₆)alkila, (C₃-C₆)cikloalkila, -C(O)-(C₁-C₆)alkila, -S(O)_p(C₁-C₆)alkila, -CO₂(C₁-C₆)alkila, -C(O)-NR'R'', benzila, benziloksikarbonila, benzoila i fenilsulfonila;

35 **R'** i **R''** nezavisno pri svakoj pojavi su H, po izboru supstituiran (C₁-C₆)alkil, ili po izboru supstituiran aril, ili uzeti zajedno sa dušikom za koji su vezani tvore po izboru supstituiran 3-6 člani prsten zasićen ili djelomično nezasićen koji sadrži 0 ili 1 dodatni heteroatom odabran iz NR_a; pri čemu navedeni izborni supstituenti mogu biti odabrani iz jednog ili više R₆;

R_6 može biti nezavisno (C_1 - C_6)alkil, halo(C_1 - C_6)alkil, halo, nitro, cijano, hidroksi, (C_1 - C_6)alkoksi, $-NR^xR^y$, $-COOR^x$ ili $-CONR^xR^y$; i

R^x i R^y su nezavisno jedan od drugoga vodik ili (C_1 - C_6)alkil; i pri čemu

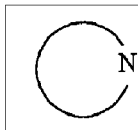
svaki R_a , R_1 , R_2 , R_3 i R_5 može biti po izboru supstituiran na ugljiku sa jednim ili više formil, $-SH$, acido, halo, nitro, cijano, hidroksi, trifluorometoksi, $-OC(O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-NR'R''$, $-CO_2H$, $-C(O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-CO_2(C_1-C_6)$ alkil, $-C(O)-NR'R''$, $-S-(C_1-C_6)$ alkil,

$-SO_p-(C_1-C_6)$ alkil, $-SO_pNR'R''$, (C_1-C_6)alkil, (C_3-C_6)cikloalkil, $-NR'-C(O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-NR'-C(O)-O(C_1-C_6)$ alkil, $-NR'-SO_2-(C_1-C_6)$ alkil, $-NR'-C(O)NR'R''$, (C_2-C_6)alkenil, (C_2-C_6)alkinil, ili (C_1-C_6)alkoksi.

2. Spoj prema zahtjevu 1 ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol **naznačen time** da je formule IA.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol **naznačen time** da je formule IB.

4. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-3 **naznačen time** da:



je a 5-7 člani, vezan dušikom, heterocikal; pri čemu ako navedeni heterocikal sadrži $-NH$ - dio taj dušik može biti po izboru supstituiran sa skupinom odabranom iz R_5 ; pri čemu

R_5 je odabran iz (C_1 - C_6)alkila, (C_3 - C_6)cikloalkila, $-C(O)-(C_1-C_6)$ alkila i $-CO_2(C_1-C_6)$ alkila; i

svaki R_5 može biti po izboru supstituiran na ugljiku sa jednim ili više cijano, hidroksi, $-OC(O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-NR'R''$, (C_3-C_6)cikloalkil ili (C_1-C_6)alkoksi; pri čemu

R' i R'' nezavisno pri svakoj pojavi su (C_1 - C_6)alkil.

5. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-4 **naznačen time** da R_1 pri svakoj pojavi je hidroksi, $-NR'R''$ ili okso; pri čemu R' i R'' nezavisno pri svakoj pojavi su (C_1 - C_6)alkil.

6. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 **naznačen time** da n je 0 ili 1.

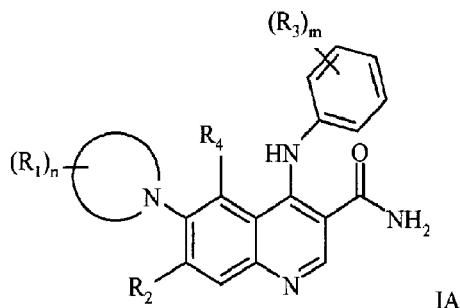
7. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 **naznačen time** da R_2 je vodik, halo ili (C_1 - C_6)alkoksi; pri čemu R_2 može po izboru biti supstituiran na ugljiku sa jednim ili više (C_1 - C_6)alkoksi ili hidroksi.

8. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-7 **naznačen time** da R_3 pri svakoj pojavi je nezavisno halo, (C_1 - C_6)alkil ili (C_1 - C_6)alkoksi; pri čemu R_3 može po izboru biti supstituiran na ugljiku sa halo.

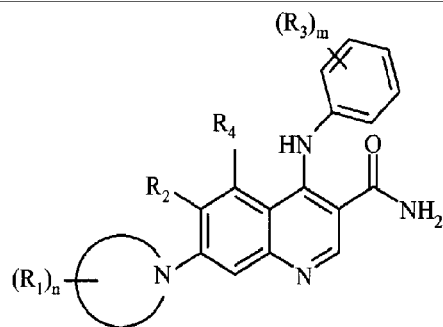
9. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-8 **naznačen time** da m je 1-3; pri čemu vrijednosti R_3 mogu biti iste ili različite.

10. Spoj formule IA ili IB ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1-9 **naznačen time** da R_4 je vodik ili fluoro.

11. Spoj formule IA ili IB:



IA



IB

naznačen time da:



je piperazin-1-il, *N*-metilpiperazin-1-il, *N*-etilpiperazin-1-il, *N*-izopropilpiperazin-1-il, *N*-acetilpiperazin-1-il, *N*-(2-hidroksiacetil)piperazin-1-il, *N*-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il, *N*-(2-metoksietil)piperazin-1-il, *N*-(2-cijanoetil)piperazin-1-il, *N*-(2-hidroksietil)piperazin-1-il, *N*-(ciklopropilmetil)piperazin-1-il, *N*-(ciklopropil)piperazin-1-il, *N*-((*R*)-2-hidroksipropionil)piperazin-1-il, *N*-((*S*)-2-hidroksipropionil)piperazin-1-il, *N*-(*t*-butoksikarbonil)piperazin-1-il, *N*-(acetoksiacetil)piperazin-1-il, piperidin-1-il, morfolino, homopiperazin-1-il, *N*-metilhomopiperazin-1-il, *N*-etilhomopiperazin-1-il, *N*-acetilhomopiperazin-1-il, *N*-izopropilhomopiperazin-1-il, *N*-ciklopropilhomopiperazin-1-il i piroolidin-1-il;

R_1 pri svakoj pojavi je hidroksi, -NMe₂ ili okso;

n je 0 ili 1;

R_2 je vodik, fluoro, metoksi, etoksi, 2-(metoksi)etoksi, 2-hidroksietoksi ili izopropoksi;

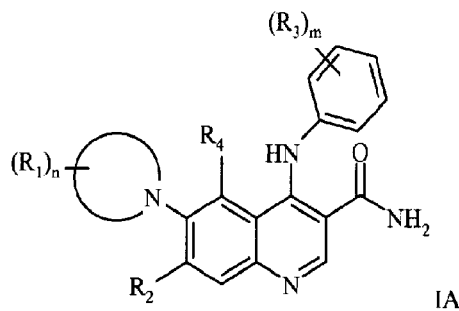
R_3 pri svakoj pojavi je nezavisno fluoro, kloro, metil, trifluorometil, etil, metoksi ili trifluorometoksi;

m je 1-3; pri čemu vrijednosti R_3 mogu biti iste ili različite;

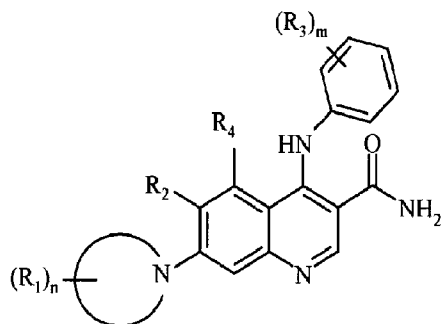
R_4 je vodik ili fluoro;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

12. Spoj formule IA ili IB:



IA



IB

naznačen time da je odabran iz:

4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoksi-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

4-[(2,3-diklorofenil)amino]-7-etoksi-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

7-etoksi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-izopropilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

4-[(3-kloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoksi-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

7-etoksi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

7-etoksi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metoksietoksi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoksietoksi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida;

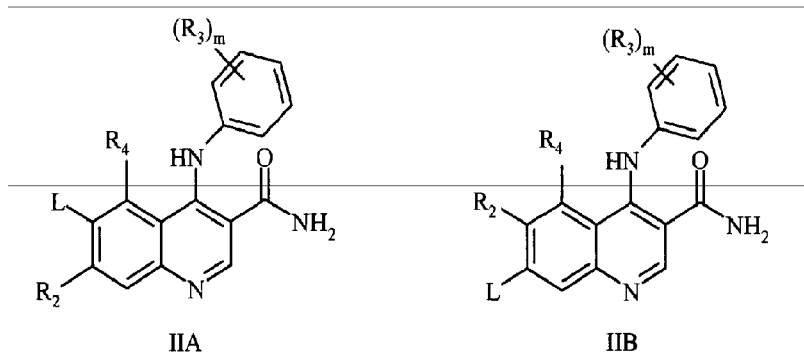
4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoksietoksi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamida; i

4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-izopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoksietoksi)kvinolin-3-karboksamida.

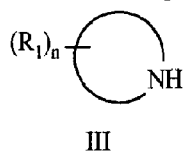
13. Spoj formule IA ili IB prema zahtjevu 12 **naznačen time** da spoj je 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoksi-6-(4-metilpiperazin-1-il)kvinolin-3-karboksamid.

14. Postupak za dobivanje spoja formule IA ili IB ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, prema zahtjevu 1, koji postupak, pri čemu su varijabilne skupine, ukoliko nije drugačije navedeno, kako je definirano u zahtjevu 1, je **naznačen time** da sadrži:

postupak a) reakciju spoja formule IIA ili IIB:

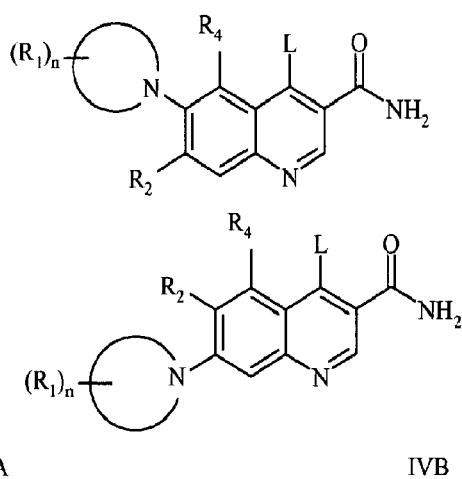


pri čemu L je atom ili skupina koja se može istisnuti; sa spojem formule III:

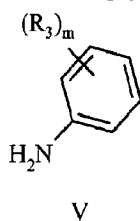


5 ili

postupak b) reakciju spoja formule IVA ili IVB:

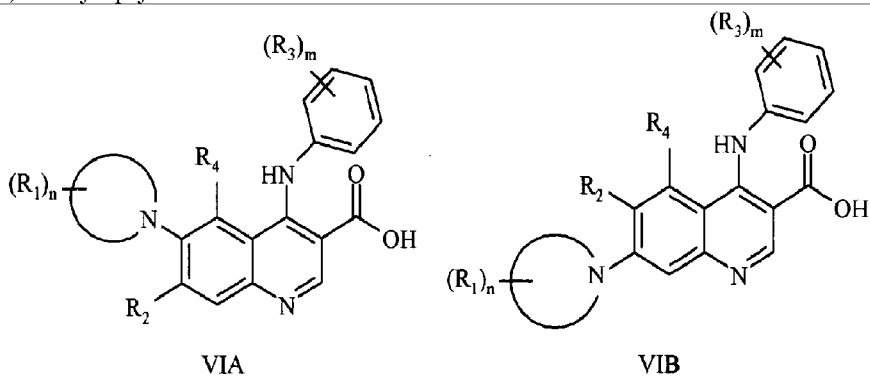


10 pri čemu L je atom ili skupina koja se može istisnuti; sa spojem formule V:



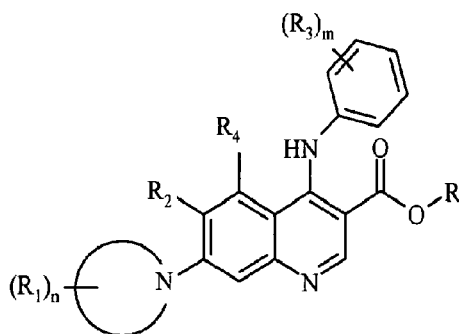
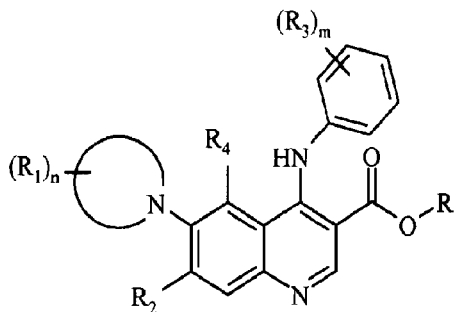
ili

postupak c) reakciju spoja formule VIA ili VIB:



ili njegovog aktiviranog derivata; sa amonijakom;
ili

postupak d) reakciju spoja formule VIIA ili VIIB:



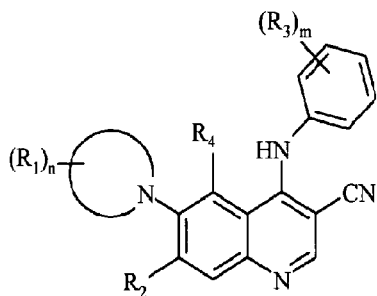
VIIA

VIIB

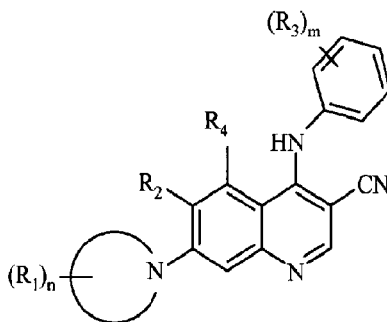
5

pri čemu R je (C₁-C₆)alkil, a naročito metil i etil; sa formamidom i bazom;
ili

postupak e) hidrolizu spoja formule VIIIA ili VIIIB:



VIIIA



VIIIB

10

i nakon toga ako je potrebno:

i) pretvaranje spoja formule IA ili IB u drugi spoj formule IA ili IB;

ii) uklanjanja bilo koje zaštitne skupine;

iii) formiranja farmaceutski prihvatljive soli.

15

15. Farmaceutski pripravak **naznačen time**, da sadrži spoj formule IA ili IB, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-13, zajedno sa farmaceutski prihvatljivim otapalom ili nosačem.

16. Spoj formule IA ili IB, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od zahtjeva 1-13, **naznačen time**, da je za upotrebu kao lijek.