

(19)



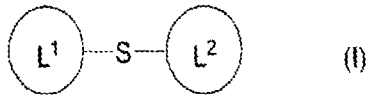
SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

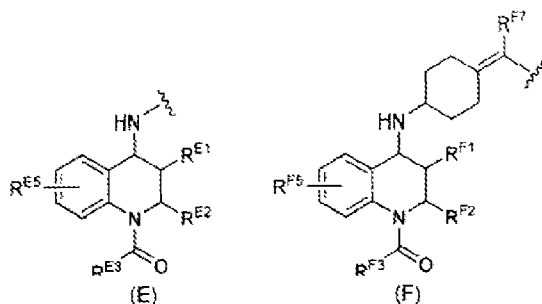
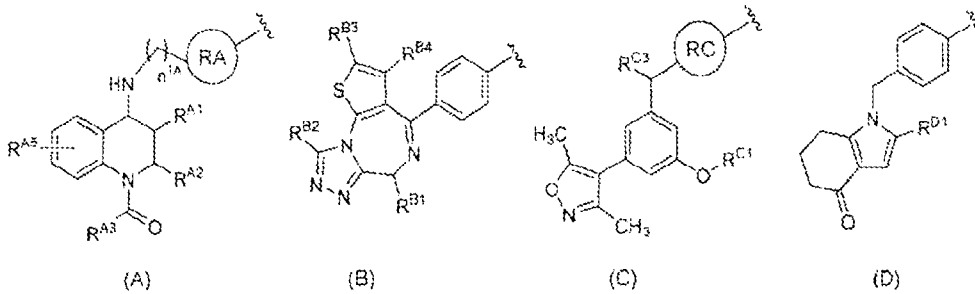
- (10) **FI/EP3778573 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **27.06.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **24.04.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 215/46 (2006 . 01)
C07D 215/44 (2006 . 01)
C07D 401/12 (2006 . 01)
C07D 401/14 (2006 . 01)
C07D 405/14 (2006 . 01)
C07D 409/14 (2006 . 01)
C07D 413/12 (2006 . 01)
C07D 413/14 (2006 . 01)
C07D 487/04 (2006 . 01)
C07D 487/08 (2006 . 01)
C07D 495/14 (2006 . 01)
C07D 519/00 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A61K 31/4709 (2006 . 01)
A61K 31/4985 (2006 . 01)
A61K 31/551 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatentihakemus - Europeisk patentansökan - **EP19774768.6**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.03.2019**
- (97) Patentihakemuksen julkiseksitulopäivä - Patentansökans **17.02.2021**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **29.03.2019 PCT/JP2019014042**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
30.03.2018 JP JP2018068816
- (73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
- (72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• UCHIDA Kenji, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
2• KAWAI Ryohei, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
3• YAMAMOTO Keisuke, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
4• KANAI Toshimi, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
5• IKOTA Hideo, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
6• IMAEDA Takashi, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
7• YOSHIDA Kei, c/o Head Office, Kyowa Kirin Co., Ltd., 1-9-2, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, (JP)
- (74) Asiamies - Ombud - Agent
Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 Copenhagen K, (DK)
- (54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
YHDISTE, JOLLA ON SYÖPÄÄ EHKÄISEVÄ VAIKUTUS
COMPOUND WITH ANTICANCER ACTIVITY

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jota edustaa seuraava kaava (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola:



- 5 (jossa L¹ ja L² ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin edustaa ryhmää, jota edustaa yksi seuraavista kaavoista (A)–(F) valittava kaava, ja S edustaa ryhmää, jota edustaa yksi seuraavista kaavoista (S1)–(S18) valittava kaava:



10

joissa

aaltoviiva on sitoutumiskohta S:ään,

R^{A1}, R^{A2} ja R^{A3} ovat samoja tai erilaisia ja kukin on vetyatomi tai alempi alkyyli,

R^{A5} on vetyatomi, halogeeni, mahdollisesti substituoitu alempi alkyyli,

15

mahdollisesti substituoitu alempi alkenyyli, mahdollisesti substituoitu

tetrahydropyridinyyli, mahdollisesti substituoitu dihydro-1H-pyrrolyyli tai

mahdollisesti substituoitu tetrahydro-1H-atsepinyyli,

rengas RA on bentseenidiyyli, sykloalkaanidiyyli, pyridiinidiyyli, piperidiinidiyyli,

atsetidiinidiyyli, pyrrolidiinidiyyli tai homopiperidiinidiyyli,

20

n^{1A} on 0 tai 1,

R^{B1} on vetyatomi, mahdollisesti substituoitu alempi alkoksikarbonyylimetyyli, mahdollisesti substituoitu sykloalkyylioksikarbonyylimetyyli tai $-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$ (jossa R^{B5} ja R^{B6} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin niistä on vetyatomi tai mahdollisesti substituoitu alempi alkyyli tai ne ovat mahdollisesti substituoitu tyypeä sisältävä alifaattinen heterosyklinen ryhmä yhdessä viereisen typpiätomien kanssa),

R^{B2} on mahdollisesti substituoitu alempi alkyyli,

R^{B3} ja R^{B4} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on halogeeni tai mahdollisesti substituoitu alempi alkyyli,

R^{C1} on vetyatomi, alempi alkyyli tai alempi alkanoyyli,

R^{C3} on vetyatomi tai hydroksi,

rengas RC on bentseenidiyyli, piperidiinidiyyli, atsetidiinidiyyli, pyrrolidiinidiyyli tai homopiperidiinidiyyli,

R^{D1} on mahdollisesti substituoitu alempi alkyyli tai mahdollisesti substituoitu alempi alkoksikarbonyyli,

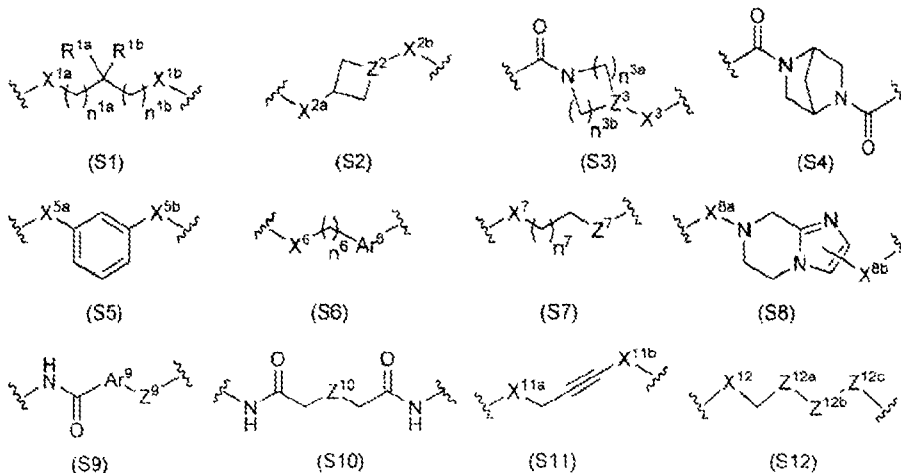
R^{E1} ja R^{F1} ovat määritelmältään samoja kuin R^{A1} ,

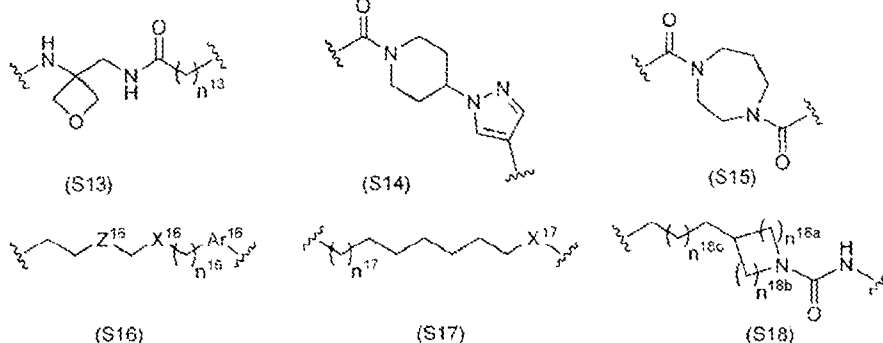
R^{E2} ja R^{F2} ovat määritelmältään samoja kuin R^{A2} ,

R^{E3} ja R^{F3} ovat määritelmältään samoja kuin R^{A3} ,

R^{E5} ja R^{F5} ovat määritelmältään samoja kuin R^{A5} ja

R^{F7} on vetyatomi tai halogeeni);





(joissa

aaltoviiva on sitoutumiskohta L¹:een tai L²:een,

5 n^{1a} ja n^{1b} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on 0 tai 1,

X^{1a} ja X^{1b} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- tai -NH-C(=O)-NH- (paitsi tapauksissa, joissa (i) X^{1a} on -NH-SO₂- ja X^{1b} on -SO₂-NH-, (ii) n^{1a} ja n^{1b} ovat 0, X^{1a} on -C(=O)-NH-, -SO₂-NH-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH- tai -NH-C(=O)-NH- ja X^{1b} on -NH-C(=O)-, -NH-SO₂-, -NH-C(=O)-O- tai -NH-C(=O)-NH- ja (iii) X^{1a} on -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- tai -NH-C(=O)-NH- ja X^{1b} on -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- tai -NH-C(=O)-NH-),

10

R^{1a} on vetyatomi ja R^{1b} on vetyatomi tai alempi alkyylili tai R^{1a} ja R^{1b} ovat yhdessä karbonyyli,

15

X^{2a} on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH- tai -NH-SO₂-,

X^{2b} on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂- tai -CH₂- (paitsi tapauksissa, joissa X^{2a} on -NH-SO₂- ja X^{2b} on -SO₂-NH-),

Z² on CH tai N (paitsi tapauksissa, joissa (i) Z² on N ja X^{2b} on -NH-C(=O)-, -SO₂-NH- tai -NH-SO₂- ja (ii) Z² on CH ja X^{2b} on -CH₂-),

20

n^{3a} ja n^{3b} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on 1 tai 2,

X³ on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -NH-C(=O)-NH- tai -NH-CH₂-,

Z³ on CH tai N (paitsi tapauksissa, joissa (i) Z³ on N ja X³ on -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -NH-C(=O)-NH- tai -NH-CH₂- ja (ii) Z³ on N ja n^{3a} tai n^{3b} on 1),

25

X^{5a} ja X^{5b} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH- tai -NH-SO₂- (paitsi tapauksissa, joissa X^{5a} on -NH-SO₂- ja X^{5b} on -SO₂-NH-),

n^6 on 1 tai 2,

Ar^6 on triatsolidiyyli, oksadiatsolidiyyli, pyratsolidiyyli, tiofeeniidiyyli tai tetrahydropyridiiniidiyyli,

X^6 on $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-CH_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$ (paitsi tapauksissa, joissa (i) Ar^6 on oksadiatsolidiyyli, pyratsolidiyyli, tiofeeniidiyyli tai tetrahydropyridiiniidiyyli ja X^6 on $-NH-SO_2-$ ja (ii) n^6 on 1, Ar^6 on pyratsolidiyyli tai tetrahydropyridiiniidiyyli ja X^6 on $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$),

X^7 on $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$,

n^7 on 1, 2 tai 3,

Z^7 on S, SO tai SO_2 ,

X^{8a} on $-C(=O)-$, $-CH_2-$ tai $-NH-C(=O)-$,

X^{8b} on sidos, $-C(=O)-$, $-CH_2-$ tai $-CH(OH)-$,

Ar^9 on triatsolidiyyli tai oksatsolidiyyli,

Z^9 on CH_2 tai NH (paitsi tapauksissa, joissa (i) Ar^9 on triatsolidiyyli ja Z^9 on NH ja (ii) Ar^9 on oksatsolidiyyli ja Z^9 on CH_2),

Z^{10} on O tai NH,

X^{11a} on $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$,

X^{11b} on $-C(=O)-NH-$ tai $-C(=O)-$,

X^{12} on $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-SO_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$,

Z^{12a} on CH_2 tai NH (paitsi tapauksissa, joissa X^{12} on $-C(=O)-NH-$, $-SO_2-NH-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$ ja Z^{12a} on NH),

Z^{12b} on CH_2 tai O (paitsi tapauksissa, joissa Z^{12a} on NH ja Z^{12b} on O),

Z^{12c} on sidos, CH_2 tai O (paitsi tapauksissa, joissa (i) Z^{12b} on O ja Z^{12c} on O ja (ii)

Z^{12a} on NH ja Z^{12c} on CH_2 tai O),

n^{13} on 0, 1 tai 2,

n^{16} on 1 tai 2,

Z^{16} on sidos, CH_2 tai O,

X^{16} on $-CH_2-O-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$ (paitsi tapauksissa, joissa Z^{16} on O ja X^{16} on $-NH-C(=O)-$ tai $-NH-C(=O)-NH-$),

Ar¹⁶ on triatsolidiyyli, oksadiatsolidiyyli tai pyratsolidiyyli paitsi tapauksissa, joissa
 (i) X¹⁶ on -CH₂-O- ja Ar¹⁶ on oksadiatsolidiyyli tai pyratsolidiyyli ja (ii) n¹⁶ on 1,
 X¹⁶ on -C(=O)-NH- tai -NH-C(=O)-NH- ja Ar¹⁶ on pyratsolidiyyli),
 n¹⁷ on 1 tai 2,
 5 X¹⁷ on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NH-SO₂- tai -NH-C(=O)-NH- ja
 n^{18a}, n^{18b} ja n^{18c} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on 1 tai 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A), (B), (C), (D) tai (F), L² on ryhmä, jota edustaa
 10 kaava (A), (B), (C) tai (D), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S1).

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A), L² on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on
 ryhmä, jota edustaa kaava (S2).

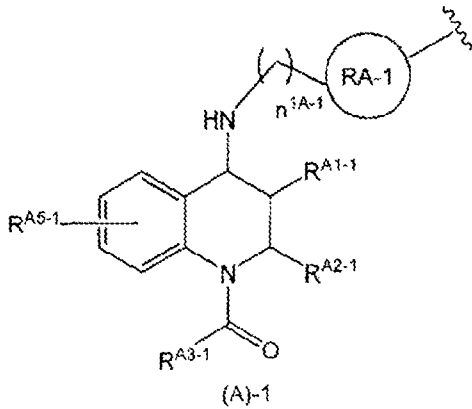
15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A), (B) tai (C), L² on ryhmä, jota edustaa kaava
 (A) tai (B), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S3).

20 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A), L² on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on
 ryhmä, jota edustaa kaava (S4) tai (S5).

25 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A), (B), (C) tai (D), L² on ryhmä, jota edustaa
 kaava (A), (B) tai (D), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S6).

30 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
 jossa L¹ on ryhmä, jota edustaa kaava (A) tai (B), L² on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja
 S on ryhmä, jota edustaa kaava (S7).

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (A) tai (B), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S8).
- 5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S9).
- 10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (A) tai (B), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S10).
- 15 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (A) tai (B), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A) tai (B), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S11).
- 20 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S12), (S13), (S14) tai (S15).
- 25 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa L^1 on ryhmä, jota edustaa kaava (E), L^2 on ryhmä, jota edustaa kaava (A), ja S on ryhmä, jota edustaa kaava (S16), (S17) tai (S18).
14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaava (A) on seuraavaa kaava (A)-1:



jossa

aaltoviiva on sitoutumiskohta S:ään,

R^{A1-1} on vetyatomi,

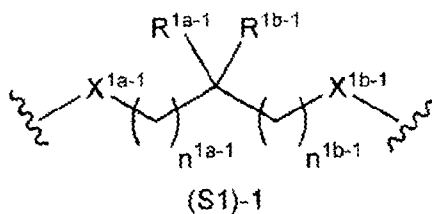
5 R^{A2-1} ja R^{A3-1} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on alkyyli, joka sisältää 1–5 hiiliatomia,

R^{A5-1} on vetyatomi, fluoriatomi, mahdollisesti substituoitu alkyyli, joka sisältää 1–5 hiiliatomia, mahdollisesti substituoitu alkenyyli, joka sisältää 2–6 hiiliatomia, tai mahdollisesti substituoitu tetrahydropyridinyyli,

10 rengas RA-1 on bentseenidiyyli, sykloalkaanidiyyli, pyridiinidiyyli tai piperidiinidiyyli ja

n^{1A-1} on 0 tai 1.

15 **15.** Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa S on seuraava kaava (S1)-1:



jossa

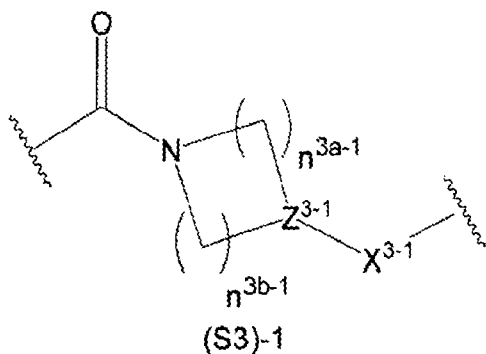
aaltoviiva on sitoutumiskohta L¹:een tai L²:een,

n^{1a-1} ja n^{1b-1} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on 0 tai 1,

20 X^{1a-1} ja X^{1b-1} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -O-C(=S)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-O- tai -NH-C(=O)-

- 5 NH- (paitsi tapauksissa, joissa (i) X^{1a-1} on $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ja X^{1b-1} on $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, (ii) n^{1a-1} ja n^{1b-1} ovat 0, X^{1a-1} on $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ tai $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ja X^{1b-1} on $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ja (iii) X^{1a-1} on $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ja X^{1b-1} on $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$) ja
- R^{1a-1} on vetyatomi ja R^{1b-1} on vetyatomi tai alkyyli, joka sisältää 1–5 hiiliatomia, tai R^{1a-1} ja R^{1b-1} ovat yhdessä karbonyyli.

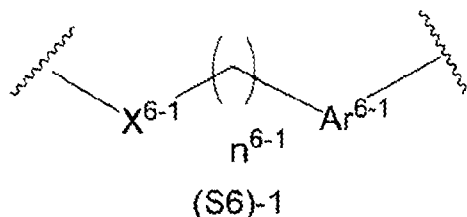
- 10 **16.** Patenttivaatimuksen 1 tai 4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa S on seuraava kaava (S3)-1:



jossa

- 15 aaltoviiva on sitoutumiskohta L^1 :een tai L^2 :een,
 n^{3a-1} ja n^{3b-1} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on 1 tai 2,
 X^{3-1} on $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ tai $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ja
 Z^{3-1} on CH tai N (paitsi tapauksissa, joissa (i) Z^{3-1} on N ja X^{3-1} on $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ tai $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ja (ii) Z^{3-1} on N ja n^{3a-1} tai n^{3b-1} on 1.

- 20 **17.** Patenttivaatimuksen 1 tai 6 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa S on seuraava kaava (S6)-1:



jossa

aaltoviiva on sitoutumiskohta L¹:een tai L²:een,

n⁶⁻¹ on 1 tai 2,

Ar⁶⁻¹ on triatsolidiyyli, oksadiatsolidiyyli, pyratsolidiyyli, tiofeenidiyyli tai tetrahydropyridiinidiyyli, ja

X⁶⁻¹ on -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)- tai -CH₂-NH- paitsi tapauksissa, joissa (i) n⁶⁻¹ on 1, Ar⁶⁻¹ on pyratsolidiyyli tai tetrahydropyridiinidiyyli ja X⁶⁻¹ on -C(=O)-NH- tai -CH₂-NH-.

10 **18.** Lääkekoostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–17 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

19. Jonkin patenttivaatimuksen 1–17 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi lääkkeenä.

15

20. Jonkin patenttivaatimuksen 1–17 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi syövän hoidossa tai ehkäisyssä.