



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20180385 T1



HR P20180385 T1

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

(51) MKP:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.04.2018.

(21) Broj predmeta: P20180385T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 05.03.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2009068827
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.12.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09798991.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.12.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010071837
Datum međunarodne objave: 24.06.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2376485 A1
Datum objave europske prijave patenta: 19.10.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2376485 B1
Datum objave europskog patenta: 06.12.2017.

(31) Broj prve prijave: 139420 P
139424 P
139426 P
139429 P
181794 P
219100 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 19.12.2008.
19.12.2008.
19.12.2008.
19.12.2008.
28.05.2009.
22.06.2009.

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

(73) Nositelj patenta:

Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US

(72) Izumitelji:

Jean-Damien Charrier, Unit 88 Milton Park, Abingdon, OX14 4RY Oxfordshire, GB

Steven Durrant, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

David Kay, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

Ronald Knegt, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

Somhairle MacCormick, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

Michael Mortimore, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

Michael O'Donnell, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire, GB

HR P20180385 T1



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20180385 T1

HR P20180385 T1

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

Joanne Pinder, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire,
GB

Alistair Rutherford, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon,
Oxfordshire, GB

Anisa Nizarali Virani, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon,
Oxfordshire, GB

Stephen Young, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon, Oxfordshire,
GB

Philip Michael Reaper, Unit 88, Milton Park, OX14 4RY Abingdon,
Oxfordshire, GB

(74) Zastupnik:

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

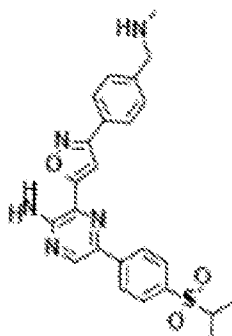
(54) Naziv izuma:

DERIVATI PIRAZINA KORISNI KAO INHIBITORI ATR KINAZE

HR P20180385 T1

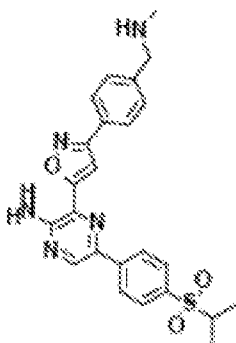
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj predstavljen sljedećom formulom:

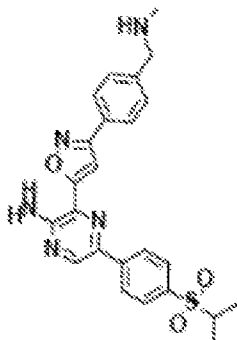


IIA-7

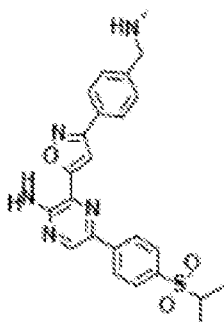
- 5 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 predstavljen sljedećom formulom:



3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je spoj farmaceutski prihvatljiva sol od:

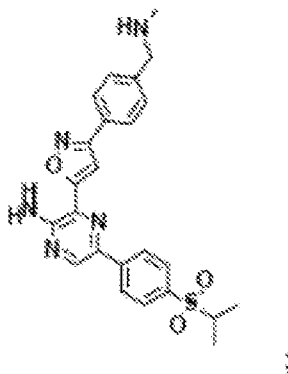


- 10 4. Farmaceutska kompozicija koja sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i farmaceutski prihvatljiv nosač.
5. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 4, koja sadrži spoj predstavljen sljedećom formulom:



i farmaceutski prihvatljiv nosač.

6. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 4, koja sadrži farmaceutski prihvatljivu sol od



i farmaceutski prihvatljiv nosač.

7. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu u liječenju karcinoma kod pacijenta.
8. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu u inhibiciji ATR kod pacijenta.
9. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema patentnom zahtjevu 7 ili 8, pri čemu je navedeni spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili farmaceutska kompozicija korišten u kombinaciji sa sredstvom koje oštećuje DNK; pri čemu je sredstvo koje oštećuje DNK odgovarajuće za bolest koja se liječi; i navedeno sredstvo koje oštećuje DNK se primjenjuje zajedno s navedenim spojem kao pojedinačni oblik doze ili posebno od navedenog spoja kao dio višestrukog oblika doze; dio višestrukog oblika doze, pri čemu navedeno sredstvo koje oštećuje DNK je kemoterapija ili tretman zračenjem, na primjer, pri čemu je navedeno sredstvo koje oštećuje DNK ionizacijsko zračenje, radiomimetički neokarzinostatin, platinacijsko sredstvo, inhibitor Topo I, inhibitor Topo II, alkilacijsko sredstvo, alkil sulfonat, antimetabolit ili antibiotik; na primjer, pri čemu je navedeno sredstvo koje oštećuje DNK ionizacijsko zračenje, platinacijsko sredstvo, inhibitor Topo I, inhibitor Topo II, ili antibiotik.
10. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema patentom zahtjevu 9 pri čemu je sredstvo koje oštećuje DNK izabrano od cisplatina, oksaliplatina, karboplatina, nedaplatina, lobaplatina, triplatina, tetranitrata, pokoplatina, satraplatina, prolindaka, aroplatina, kamptotecina, topotekana, irinotekana/SN38, rubitekana, belotekana, etoposida, daunorubicina, doksorubicina, aklarubicina, epirubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, valrubicina, zorubicina, teniposida, aminopterina, metotreksata, pemetrekseda, raltitrekseda, pentostatina, kladribina, klofarabina, fludarabina, tioguanina, merkaptopurina, 6 merkaptopurina, glukurouracila, 5 fluorouracila, kapecitabina, tegafura, karmofura, floksuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina, hidroksiuree, mehloretamina, ciklofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, klorambucila, melfalana, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, karmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, streptozocina, busulfana, manosulfana, treosulfana, karbokvona, tiotepa, triazikvona, trietilenmelamina, prokarbazina, dakarbazina, temozolomida, altretamina, mitobronitola, aktinomicina, bleomicina, mitomicina, plikamicina, alkilacijskog sredstva izabranog od azotnih iperita, nitrozourea, triazena, alkil sulfonata, prokarbazina, aziridina, antibiotika izabranog iz grupe koja se sastoji od antraciklina, antracendiona i antibiotika iz porodice Streptomyces.
11. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema patentom zahtjevu 7, pri čemu navedeno je navedeni spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili farmaceutska kompozicija korišten u kombinaciji sa sredstvom koje oštećuje DNK, pri čemu je sredstvo koje oštećuje DNK platinacijsko sredstvo ili ionizacijsko zračenje; na primjer, pri čemu je navedeno platinacijsko sredstvo cisplatin, oksaliplatin, karboplatin, nedaplatin, lobaplatin, triplatin tetranitrat, pikoplatin, satraplatin, prolindak ili aroplatin.
12. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema patentom zahtjevu 7 ili 11, ili patentnom zahtjevu 9 ili 10 kada su zavisni od patentnog zahtjeva 7, pri čemu je navedeni karcinom solidni tumor izabran iz grupe koja se sastoji od oralnog karcinoma, karcinoma srca, karcinoma pluća, gastrointestinalnog karcinoma, karcinoma genitourinarnog trakta, karcinoma jetre, karcinoma kostiju, karcinoma živčanog sustava, ginekološkog karcinoma, karcinoma kože, karcinoma štitne žlijezde i karcinoma nadbubrežne žlijezde, izborno pri čemu je navedeni karcinom oralni karcinom izabran iz grupe koja se sastoji od: karcinoma bukalne šupljine, karcinoma usne, karcinoma jezika, karcinoma usta, karcinoma ždrijela; pri čemu je navedeni karcinom karcinom srca izabran iz grupe koja se sastoji od: sarkoma (angiosarkom, fibrosarkom, rabdomiosarkom, liposarkom), miksoma, rabdomioma, fibroma, lipoma i teratoma;

pri čemu je navedeni karcinom karcinom pluća izabran iz grupe koja se sastoji od: bronhogenog karcinoma (skvamoznih stanica ili epidermoidni, nediferencirani karcinom malih stanica, nediferencirani karcinom velikih stanica, adenokarcinom), alveolarnog (bronhiolarni) karcinom, bronhijalnog adenoma, sarkoma, limfoma, hondromatoznog hamartoma, mezotelioma;

pri čemu je navedeni karcinom gastrointestinalni karcinom izabran iz grupe koja se sastoji od: karcinoma jednjaka (karcinom skvamoznih stanica, larinksa, adenokarcinom, leiomiosarkom, limfom), karcinoma želuca (karcinom, limfom, leiomiosarkom), karcinoma pankreasa (duktalni adenokarcinom, insulinom, glukagonom, gastrinom, karcinoidni tumori, vipom), karcinoma tankog crijeva (adenokarcinom, limfom, karcinoidni tumori, Karpošijev sarkom, leiomiom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), karcinoma debelog crijeva (adenokarcinom, tubularni adenom, adenom vilusa, hamartom, leiomiom), karcinoma debelog crijeva, debelog crijeva-rektuma, kolorektalni, karcinoma rektuma;

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom genitourinarnog trakta izabran iz grupe koja se sastoji od: karcinoma bubrega (adenokarcinom, Vilmsov tumor [nefroblastom], limfom), karcinoma mokraćnog mjehura i uretre (karcinom skvamoznih stanica, karcinom prijelaznih stanica, adenokarcinom), karcinoma prostate (adenokarcinom, sarkom), karcinoma testisa (seminom, teratom, embrionalni karcinom, teratokarcinom, koriokarcinom, sarkom, karcinom interstitalnih stanica, fibrom, fibroadenom, adenomatoidni tumori, lipom);

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom jetre izabran iz grupe koja se sastoji od: hepatoma (hepatocelularni karcinom), holangiokarcinoma, hepatoblastoma, angiosarkoma, hepatocelularnog adenoma, hemangioma, i karcinoma žučnih puteva;

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom kosti izabran iz grupe koja se sastoji od: osteogenog sarkoma (osteosarkom), fibrosarkoma, malignog fibroznog histiocitoma, hondrosarkoma, Juingovog sarkoma, malignog limfoma (sarkom retikularnih stanica), multiplog mijeloma, malignog tumora kordoma s gigantskim stanicama, osteokronfoma (koštano-hrskavičave egzostoze), benignog hondroma, hondroblastoma, hondromiksofibroma, osteoidnog osteoma i tumora gigantskih stanica;

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom živčanog sustava izabran iz grupe koja se sastoji od: karcinoma lubanje (osteom, hemangiom, granulom, ksantom, osteitis deformans), karcinoma meningi (meningioma, meningiosarkom, gliomatoza), karcinoma mozga (astrocitom, meduloblastom, gliom, ependimom, germinom [pinealom], multiformni glioblastom, oligodendrogliom, švanom, retinoblastom, kongenitalni tumori), karcinoma leđne moždine, neurofibroma, meningioma, glioma i sarkoma;

pri čemu je navedeni karcinom – ginekološki karcinom izabran iz grupe koja se sastoji od: karcinoma maternice (endometrijalni karcinom), karcinoma cerviksa (cervikalni karcinom, pretumorska cervikalna displazija), karcinoma jajnika (karcinom jajnika [serozni cistadenokarcinom, mukozni cistadenokarcinom, neklasificirani karcinom], tumori granulozno-tekalnih stanica, tumori Sertoli-Leydig-ovih stanica, disgerminom, maligni teratom), karcinoma vulve (karcinom skvamoznih stanica, intraepitelijalni karcinom, adenokarcinom, fibrosarkom, melanom), karcinoma vagine (karcinom bistrnih stanica), karcinoma skvamoznih stanica, botrioidnog sarkoma (embrionalni rabdomiosarkom), karcinoma Falopijevih tuba (karcinom) i karcinoma dojke;

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom kože izabran iz grupe koja se sastoji od: malignog melanoma, karcinoma bazalnih stanica, karcinoma skvamoznih stanica, Karpošijevog sarkoma, keratoakantoma, displastičnih mladeža, lipoma, angioma i dermatofibroma;

pri čemu je navedeni karcinom – karcinom tiroidne žlijezde izabran iz grupe koja se sastoji od: papilarnog tiroidnog karcinoma, folikularnog tiroidnog karcinoma, medularnog tiroidnog karcinoma, multiple endokrine neoplazije tipa 2A, multiple endokrine neoplazije tipa 2B, familijarnog medularnog tiroidnog karcinoma, feohromocitoma, paraganglioma; ili pri čemu je navedeni karcinom – neuroblastom.

13. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema patentnom zahtjevu 7 ili 11, pri čemu je navedeni karcinom karcinom pluća, karcinom glave i vrata, karcinom pankreasa, karcinom želuca ili karcinom mozga.

14. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu u stimulaciji stanične smrti kod stanica karcinoma, prevenciji poporavka stanica od oštećenja DNK ili senzitivizaciji stanice na sredstvo koje oštećuje DNK.

15. *Ex vivo* postupak inhibicije ATR u biološkom uzorku koji sadrži korak dovodenja u kontakt spoja ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6 s navedenim biološkim uzorkom; na primjer pri čemu je navedeni uzorak stanica.

16. Spoj ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu kao lijek, radio-senzitivizator, ili kemo-senzitivizator; kao pojedinačno sredstvo (monoterapija) za liječenje karcinoma; ili za liječenje pacijenata koji imaju karcinom s defektom odgovora na oštećenje DNK (DDR); na primjer pri čemu je navedeni defekt mutacija ili gubitak ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 ili H2AX.

17. Spoj ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, ili farmaceutska kompozicija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4-6, za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 7 ili 9-14, pri čemu

- 5 a) navedena stanica je stanica karcinoma koja ima ili navedeni karcinom ima defekte u kaskadi prijenosa signala preko ATM; na primjer pri čemu navedeni defekt je promijenjena ekspresija ili aktivnost jednog ili više od sljedećih: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 ili H2AX; ili pri čemu navedena stanica karcinoma ili karcinom ima promijenjenu ekspresiju ili aktivnost jednog ili više od sljedećih: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, ciklin E, ciklin A i Rb;
- 10 b) navedena stanica je stanica karcinoma koja eksprimira ili navedeni karcinom eksprimira onkogene koji oštećuju DNK; ili
- c) navedena stanica je stanica karcinoma koja ima ili navedeni karcinom ima defekt odgovora na DNK oštećenje (DDR); na primjer pri čemu je navedeni defekt mutacija ili gubitak ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 ili H2AX.