



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20180844 T1



HR P20180844 T1

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

(51) MKP:

C07D 251/18 (2006.01)	C07D 251/26 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 24.08.2018.

(21) Broj predmeta: P20180844T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 28.05.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/CN2013000009
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.01.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13733752.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.01.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013102431
Datum međunarodne objave: 11.07.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2800743 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.11.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2800743 B1
Datum objave europskog patenta: 04.04.2018.

(31) Broj prve prijave: 201261584214 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.01.2012. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Agios Pharmaceuticals, Inc., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

(72) Izumitelji:

Giovanni Cianchetta, 58 Carroll Street, Watertown, MA 02472, US
Byron Delabarre, 50 Candia Street, Arlington, MA 02474, US
Janeta Popovici-Muller, 12 Clarke Farm Rd., Windham, NH 03087, US
Francesco G. Salituro, 25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752, US
Jeffrey O. Saunders, 188 Tower Road, Lincoln, MA 01773, US
Jeremy Travins, 59 Flagg Road, Southborough, MA 01772, US
Shunqi Yan, 55 Stepping Stone, Irvine, CA 92603, US
Tao Guo, Building 1, 288 FuTe Zhonglu, Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131, CN
Li Zhang, 288 Fute Zhong Road, Shanghai 200131, CN

(74) Zastupnik:

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

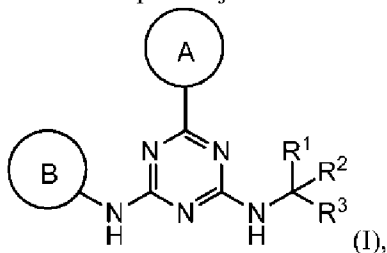
(54) Naziv izuma:

TERAPEUTSKI AKTVNI SPOJEVI I POSTUPCI NJIHOVOG KORIŠTENJA

HR P20180844 T1

PATENTNI ZAHTEVI

1. Spoj koji ima Formulu I ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili hidrat:



5 naznačen time da:

prsten A proizvoljno je supstituiran monociklički heteroaril odabran iz niza koji čine oksazolid, izoksazolid, piridinil, pirimidinil, pirazinil i tiazolid, pri čemu je prsten A proizvoljno supstituiran s najviše dva supstituenta koji su neovisno odabrani iz niza koji čine halo, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, -C₁-C₄ hidroksialkil, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksi, -NH(C₁-C₄ alkil), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄alkil), -C(O)-N(C₁-C₄Alkil)₂, i ciklopropil proizvoljno supstituiran s OH;

prsten B proizvoljno je supstituiran 6-člani monociklički aril ili monociklički heteroaril;

R¹ i R³ su svaki neovisno odabrani od vodika, C₁-C₄alkila, C₁-C₄ haloalkila, -O-C₁-C₄ alkila, i CN, pri čemu je bilo koji alkilni dio R¹ proizvoljno supstituiran s -OH, NH₂, NH(C₁-C₄alkil), ili N(C₁-C₄ alkil)₂;

R² je odabran od: -(C₁-C₆ alkil), -(C₂-C₆ alkenil ili alkinil), -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆alkilen)-N(R⁶)-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆ alkil)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄ alkilen)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkilen)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkilen)-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆alkil), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkilen)-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-O-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆alkilen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkil)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆alkil), -(C₁-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkilen)-Q, -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkilen)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-O-C(O)-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkilen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₀-C₆ alkilen)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilen)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilen)-Q, -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilen)-C(O)-(C₀-C₆ alkilen)-Q, pri čemu:

bilo koja skupina alkila ili alkilena koja je prisutna u R² je proizvoljno supstituirana s jednim ili više -OH, -O(C₁-C₄ alkil) ili halo;

bilo koji terminalni metilni dio koji je prisutan u R² je proizvoljno zamijenjen s -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, ili CO₂H;

svaki R⁶ neovisno je odabran od vodika i C₁-C₆ alkila; i

Q je odabran od arila, heteroarila, karbociklila i heterociklila, bilo koji od njih je proizvoljno supstituiran; ili su R¹ i R³ proizvoljno uzeti zajedno s ugljikovim atomom na koji su vezani da tvore C(=O), ili

R¹ i R² su proizvoljno uzeti zajedno da tvore supstituiran karbociklil ili proizvoljno supstituiran heterociklil;

a. kada je prsten A proizvoljno supstituiran piridil i prsten B je proizvoljno supstituiran fenil; zatim dio spoja koji predstavlja -NH-C(R¹)(R²)(R³) nije -NH(CH₂)-aril;

b. kada je prsten A piridin-3-il proizvoljno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od halo, metil ili CF₃, i prsten B je fenil proizvoljno supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od halo, metil, CF₃; metoksi, ili CH=C(fenil)CN; zatim dio spoja koji predstavlja -NH-C(R¹)(R²)(R³) je različit od -NH(C₁-C₈ alkilen)-N(R^a)(R^a), -NH-1-(aminometil)ciklopentilmetil, -NH-4-(aminometil)cikloheksilmetil, pri čemu svaki R^a je vodik, C₁-C₄ alkil ili dva R^a su uzeti zajedno s dušikom za koji su obično vezani tako da tvore morfolin-4-il ili pipieridin-1-il;

c. spoj nije:

4-((4-((furan-2-ilmetil)amino)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol,

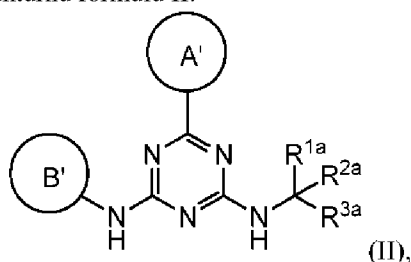
i

2-kloro-4-(metilsulfonyl)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamid.

2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je R¹ neovisno odabran od vodika, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, CN, ili R¹ i R³ su uzeti zajedno da tvore =O, ili pri čemu su R¹ i R² uzeti zajedno da tvore karbociklil ili heterociklil, bilo koji od njih je proizvoljno supstituiran s do 3 supstituenta koji su neovisno odabrani od halo, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, C₁-C₄ alkoksija, -CN, =O, -OH, i -C(O)C₁-C₄ alkila.

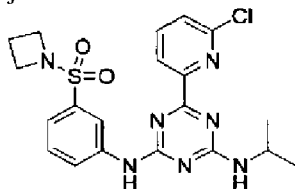
3. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je R² odabran od: -(C₁-C₄ alkil) proizvoljno supstituiran s fluoro ili -OH; -(C₀-C₄ alkilen)-O-(C₁-C₄alkil), -(C₀-C₂ alkilen)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₂ alkilen)-Q, te -O-(C₀-C₂ alkilen)-Q, pri čemu je Q proizvoljno supstituiran s do 3 supstituenta koji su neovisno odabrani od C₁-C₄ alkila, C₁-C₄ haloalkila, C₁-C₄ alkoksija, =O, -C(O)-C₁-C₄ alkila, -CN, i halo.

4. Spoj prema zahtjevu 3, naznačen time da je Q odabran od tetrahidrofuranila, ciklobutila, ciklopropila, fenila, pirazolila, morfolinila i oksetanila, pri čemu je Q proizvoljno supstituiran s do 2 supstituenta koji su neovisno odabrani od C₁-C₄ alkila, C₁-C₄ haloalkila, =O, fluora, klora te broma.
5. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da R¹ i R² su uzeti zajedno da tvore ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, tetrahidrofuranil, oksetanil, biciklo[2.2.1]heptanil, azetidini, fenil bilo koji od njih je proizvoljno supstituiran s do 2 supstituenta koji su neovisno odabrani od C₁-C₄ alkila, C₁-C₄ alkoksija, C₃-C₆ cikloalkila, -OH, -C(O)CH₃, fluora, i klora, ili pri čemu je prsten A proizvoljno supstituiran s do dva supstituenta koji su neovisno odabrani od halo, -C₁-C₄ alkila, -C₁-C₄ haloalkila, -C₁-C₄ hidroksialkila, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksija, -NH(C₁-C₄ alkil), -OH, i -NH₂, ili pri čemu je prsten B odabran od fenila, piridinila, pirimidinila, piridazinila, i pirazinila, pri čemu je prsten B proizvoljno supstituiran s do dva supstituenta koji su neovisno odabrani od halo, -C₁-C₄ alkila, -C₂-C₄ alkinila, -C₁-C₄ haloalkila, -C₁-C₄ hidroksialkila, C₃-C₆ cikloalkila, -(C₀-C₂ alken)-O-C₁-C₄alkil, -O-(C₁-C₄ alken)-C₃-C₆ cikloalkila, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂-NH-(C₃-C₆ cikloalkil), -S(O)₂-(zasićeni heterociklil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -NH(C₁-C₄ alkil), -N(C₁-C₄ alkil)₂, -OH, C(O)-O-(C₁-C₄ alkil), zasićenog heterociklila i -NH₂.
6. Spoj prema zahtjevu 1 koji ima strukturnu formulu II:

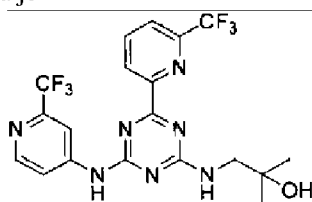


- ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da:
- prsten A' je piridin-2-il, pri čemu je proizvoljno supstituiran s jednim ili dva supstituenta koji su neovisno odabrani od klora, fluora, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), i -N(CH₃)₂;
- prsten B' je odabran od piridin-3-ila, piridin-4-ila, i pirimidin-5-ila, pri čemu je prsten B' proizvoljno supstituiran s jednim do dva supstituenta koji su neovisno odabrani od halo; -CN; -OH; C₁-C₄alkila proizvoljno supstituiranog s halo, CN ili -OH; -S(O)₂-C₁-C₄ alkila; -S(O)-C₁-C₄ alkila; -S(O)₂-NH-C₁-C₄ alkila; -S(O)₂-N(C₁-C₄ alkil)₂; -S(O)₂-azetidin-1-ila; -O-C₁-C₄ alkila; -CH₂-O-CH₃, morfolin-4-ila, ciklopropila, -S(O)₂-NH-ciklopropila; -C(O)-O-CH₃; i -C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) je odabran od C₁-C₆ alkila proizvoljno supstituiranog s halo ili -OH; -(C₀-C₁ alken)-cikloalkilom, pri čemu je alken proizvoljno supstituiran metilom i cikloalkil je proizvoljno supstituiran s halo, -OCH₃ ili metilom; zasićeni heterociklil je proizvoljno supstituiran s halo ili metilom; -C(O)-O-C₁-C₆ alkil; -C(O)-(C₀-C₁ alken)-ciklopropil; i C(O)-benzil.
7. Spoj prema zahtjevu 6, naznačen time da je prsten A' odabran od 6-aminopiridin-2-ila, 6-kloropiridin-2-ila i 6-trifluorometilpiridin-2-ila.
8. Spoj prema zahtjevu 6, naznačen time da je prsten B' odabran iz niza koji sadrži 2-(morfolin-4-il)piridin-4-il, 2-dimetilaminopiridin-4-il, 3-(2-metoksietil)fenil, 3,5-difluorofenil, 3-klorofenil, 3-cijanometilfenil, 3-cijanofenil, 3-ciklopropilaminosulfonilfenil, 3-dimetilaminosulfonilfenil, 3-etilsulfonilfenil, 3-fluorofenil, 3-metilsulfonilfenil, 4-fluorofenil, 5-kloropiridin-3-il, 5-cijanopiridin-3-il, 5-cijanopiridin-3-il, 5-cijanopiridin-4-il, 5-fluoropiridin-3-il, 5-trifluorometilpiridin-3-il, 6-kloropiridin-4-il, 6-cijanopiridin-4-il, 6-ciklopropilpiridin-4-il, 6-etoksipiridin-4-il, 6-fluoropiridin-3-il, 6-fluoropiridin-4-il, 6-metilpiridin-4-il, 6-trifluorometilpiridin-4-il, fenil i piridin-4-il, i pri čemu je skupina predstavljena s C(R^{1a})(R^{2a})(R^{3a}) odabrana iz niza koji čine 2-hidroksiciklopentil, 2-metilciklopropil, 3,3-difluorociklobutil, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH₂OCH₃, -C(O)-C(CH₃)₃, -C(O)-CH(CH₃)₂, -C(O)-ciklopropil, -C(O)-OC(CH₃)₃, -C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)-OCH₂CH₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂OH, CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)-CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-ciklopropil, ciklobutil, cikloheksil, ciklopentil, ciklopropil, izopropil, oksetan-3-il, biciklo[2.2.1]heptanil, tetrahidropiran-4-il, i tetrahidropiran-3-il.
9. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži spoj prema zahtjevu 1 te farmaceutski prihvatljiv nosač.
10. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 9, naznačen time da nadalje sadrži drugo terapijsko sredstvo koje je korisno u liječenju raka.
11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevima 9 ili 10, za uporabu za liječenje raka naznačen time da ima prisutnost mutacije izocitrat dehidrogenaze 2 (IDH2), pri čemu mutacija IDH2 rezultira novom sposobnošću enzima da katalizira NADPH-ovisnu redukciju α-ketoglutarata u R(-)-2-hidroksiglutarat kod pacijenta.

12. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačen time da IDH2 mutacija je mutacija IDH2 R140Q ili R172K; ili pri čemu je mutacija IDH2 mutacija IDH2 R140Q.
13. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačen time da je rak odabran od glioblastoma (ili glioma), mijelodisplastičnog sindroma (MDS), mijeloproliferativnih novotvorina (MPN), akutne mijelogene leukemije (AML), sarkoma, melanoma, karcinoma pluća nemalih stanica, hondrosarkoma, kolangiokarcinoma i angioimunoblastičnog ne-Hodgkinovog limfoma (NHL).
14. Spoj ili farmaceutski pripravak za uporabu prema zahtjevu 11, naznačen time da nadalje sadrži drugo terapijsko sredstvo koje je korisno u liječenju raka.
15. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je



16. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je



17. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je

