



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20171655 T1



HR P20171655 T1

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

(51) MKP:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.12.2017.

(21) Broj predmeta: P20171655T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 30.10.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012054877
Datum podnošenja međunarodne prijave: 12.09.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12766773.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 12.09.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013040044
Datum međunarodne objave: 21.03.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2755958 A1
Datum objave europske prijave patenta: 23.07.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2755958 B1
Datum objave europskog patenta: 09.08.2017.

(31) Broj prve prijave: 201161533606 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 12.09.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE
Ruoxi Lan, 204 Clocktower Drive, Unit 6309, Waltham, MA 02452, US
Bayard R. Huck, 50 Woodmere Drive, Sudbury, MA 01776, US
Xiaoling Chen, 250 Hammond Pond Parkway U906S, Chestnut Hill, MA 02467, US
Lizbeth Celeste Deselm, 33A South High Street, Melrose, MA 02176, US
Yufang Xiao, 11 Ames Avenue, Lexington, MA 02421, US
Hui Qiu, 20 Robinwood Road, Acton, MA 01720, US
Constantin Neagu, 116 Gilbert Road, Belmont, MA 02478, US
Igor Mochalkin, 6097 Charae Street, San Diego, CA 92122, US
Theresa L. Johnson, 63 Ocean Ave., Salem, MA 01970, US

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb

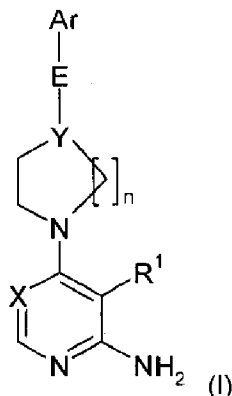
(54) Naziv izuma:

DERIVATI AMINOPYRIMIDINA ZA UPOTREBU KAO MODULATORI AKTIVNOSTI KINAZE

HR P20171655 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj s Formulom (I)



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, solvat ili solvat soli, naznačen time da:

X je N ili CH;

Y je N ili CR²;

E je nerazgranata ili razgranata alkilna poveznica koja ima 1, 2, 3, 4, 5, 6 ili 7 C atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono- ili disupstituirani s Hal, OH, CN ili NH₂, u kojoj jedna CH₃ skupina može biti zamijenjena s Cyc¹, Cyc², CONH₂, CF₃, i u kojoj jedna, dvije ili tri CH₂ skupine mogu biti zamijenjene s -O- ili -NH-, te u kojoj jedna CH skupina može biti zamijenjena s -N-;

ili ako Y je CNH₂, E može također biti -CH(R³)-NH-CO- ili -CO-NH-CH(R³)-;

R¹ je CN, CONH₂, Hal, LA, O(LA), Ar, Cyc¹ ili Cyc²;

R² je H, NH₂, Hal ili CN;

R³ je H ili LA,

Hal je F, Cl, Br ili I;

LA je nerazgranati ili razgranati, ravni zasićeni ili djelomično nezasićeni lanac ugljikovodika koji ima 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 C atoma, pri čemu 1, 2 ili 3 H atoma mogu biti zamijenjeni s Hal ili OH;

Ar je mono- ili biciklički aromatski homo- ili heterocikal koji ima 0, 1, 2, 3 ili 4 N, O i/ili S atoma i 5, 6, 7, 8, 9, ili 10 skeletnih atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili, međusobno neovisno, mono- ili di-supstituirani s Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, CHO i CO(LA), i/ili monosupstituirani s Cyc² ili O-Cyc²;

Cyc¹ je 3, 4, 5 ili 6 člani monociklički alifatski homo- ili heterocikal koji ima 0-2 heteroatoma, koji se biraju od O, S i N, koji mogu biti mono- ili disupstituirani s Hal, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-;

Cyc² je 5 ili 6 člani monociklički aromatski homo- ili heterocikal koji ima 0-3 heteroatoma, koji se biraju od O, S i N, koji mogu biti mono- ili di-supstituirani s Hal ili LA; i
n je 1 ili 2.

2. Spoj prema zahtjevu 1 u kojem ostaci koji nisu detaljnije naznačeni imaju značenje navedeno za Formulu (I), prema zahtjevu 1, naznačen time da u njemu

u Podformuli 1

X je N,

ili u Podformuli 2

Y je N ili CH,

ili u Podformuli 3

R¹ je Hal, LA, O(LA), Cyc¹ ili Cyc²,

ili u Podformuli 4

Ar je fenil ili piridil, koji je nesupstituiran ili mono- ili disupstituiran s Hal, LA ili O(LA),

ili u Podformuli 5

E je metilna poveznica koja je supstituirana s aminometilom, pri čemu je amino skupina od aminometila nesupstituirana, ili mono- ili disupstituirana s LA, ili E je metilna poveznica koja je supstituirana s (azetidin-1-il)metil,

ili u Podformuli 7

X je N,

Y je N ili CH,

R¹ je Hal, LA, O(LA), Cyc¹ ili Cyc²,

ili u Podformuli 8

X je N,

Y je N ili CH,

Ar je fenil ili piridil, koji je nesupstituiran ili mono- ili disupstituiran s Hal, LA ili O(LA),

ili u Podformuli 9

X je N,

Y je N ili CH,

E je metilna poveznica koja je supstituirana s aminometilom, pri čemu je amino skupina od aminometila nesupstituirana, ili mono- ili disupstituirana s

LA, ili E je metilna poveznica koja je supstituirana s (azetidin-1-il)metil, ili u Podformuli 10

X je N,

Y je CNH₂,

E je -CH(R³)-NH-CO- ili -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ je Hal, LA, O(LA), Cyc¹ ili Cyc²,

R³ je H ili LA,

ili u Podformuli 11

X je N,

Y je CNH₂,

E je -CH(R³)-NH-CO- ili -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ je Hal, LA, O(LA), Cyc¹ ili Cyc²,

R³ je H ili LA,

Ar je fenil ili piridil, koji je nesupstituiran ili mono- ili disupstituiran s Hal, LA ili O(LA), ili u Podformuli 12

X je N,

Y je CNH₂,

E je -CH(R³)-NH-CO- ili -CO-NH-CH(R³)-,

R³ je H ili LA,

Ar je fenil ili piridil, koji je nesupstituiran ili mono- ili disupstituiran s Hal, LA ili O(LA), ili u Podformuli 13

X je N,

Y je N ili CH,

E je metilna poveznica koja je supstituirana s aminometilom, pri čemu je amino skupina od aminometila nesupstituirana, ili mono- ili disupstituirana s LA, ili E je metilna poveznica koja je supstituirana s (azetidin-1-il)metil,

Ar je fenil ili piridil, koji je nesupstituiran ili mono- ili disupstituiran s Hal, LA ili O(LA),

R¹ je Hal, LA, O(LA), Cyc¹ ili Cyc²,

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, solvat ili solvat soli.

3. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da se bira iz skupine koja sadrži:

6-{4-[(S)-2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamin;

6-{4-[2-amino-1-(4-kloro-3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamin;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometoksi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amin;

6-{4-[(R)-2-amino-1-(6-kloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamin;

6-{4-[(S)-2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamin;

{4-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitril;

6-{4-[3-azetidin-1-il-1-(4-kloro-fenil)-propil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamin;

(S)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amin;

6-{4-[2-amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamin;

6-(4-(2-(azetidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amin;

6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amin;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amin;

N-{3-amino-1-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamid;

6-{4-[2-amino-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamin;

6-{4-[(S)-2-amino-1-(4-kloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamin;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etil)piperazin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amin;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-etoksipirimidin-4-amin;

[(S)-1-(4-kloro-fenil)-propil]-amid 4-amino-1-[6-amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-karboksilne kiseline;

6-{4-[2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-kloro-pirimidin-4-ilamin

i njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvati.

4. Farmaceutski pripravak naznačen time da kao aktivni sastojak sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili solvat, zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, naznačen time da je za upotrebu kao lijek.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, naznačen time da je za upotrebu za liječenje raka.

7. Spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, koji je za upotrebu za liječenje raka prema zahtjevu 6, naznačen time da je navedeni rak odabran iz skupine koja sadrži rak mozga, pluća, debelog crijeva, epidermoida, rak skvamoznih stanica, rak mokraćnog mjehura, rak želuca, rak gušterače, rak dojke, rak glave, rak vrata, renalni karcinom, rak bubrega, rak jetre, rak jajnika, rak prostate, kolorektalni karcinom, rak maternice, rektuma, rak jednjaka, rak testisa, ginekološki karcinom, rak štitnjače, melanom, hematološke maligne tvorbe kao što je akutna mijelogeni leukemija, multipli mijelom, kronična mijelogeni leukemija, leukemija mijeloidnih stanica, gliom i Kaposijev sarkom.
- 5
8. Komplet (kit) naznačen time da sadrži odvojena pakiranja
- 10
- a. učinkovite količine spoja prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili solvat, te
 - b. učinkovite količine daljnjeg aktivnog sastojka lijeka.