

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10)

SI/EP 2800743 T1

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201331050**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **05.01.2013**

C07D 251/00 A61K 31/00
A61P 35/00 C07D 401/00
C07D 405/00 C07D 403/00
C07D 413/00 C07D 493/00
C07D 417/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.08.2018

(96) Evropska patentna prijava:

05.01.2013 EP 13733752.3

(30) Prednostna pravica:

06.01.2012 US 201261584214 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/102431, 11.07.2013

(86) Mednarodna patentna prijava:

05.01.2013 WO PCT/CN2013/000009

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2800743 B1, 04.04.2018

(72) Izumitelji: **CIANCHETTA Giovanni, Watertown Massachusetts 02472, US;**
DELABARRE Byron, Arlington Massachusetts 02474, US;
POPOVICI-MULLER Janeta, Windham, NH 03087, US;
SALITURO Francesco G., Marlborough Massachusetts 01752, US;
SAUNDERS Jeffrey O., Lincoln Massachusetts 01773, US;
TRAVINS Jeremy M., Southborough Massachusetts 01772, US;
YAN Shunqi, Irvine California 92603, US;
GUO Tao, Shanghai 200131, CN;
ZHANG Li, Shanghai 200131, CN

(73) Imetnik: **Agios Pharmaceuticals, Inc.,**
88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

(74) Zastopnik: **ZIVKO MIJATOVIC & PARTNERS, d.o.o., Ulica stare pravde 10, 1000 Ljubljana, SI**

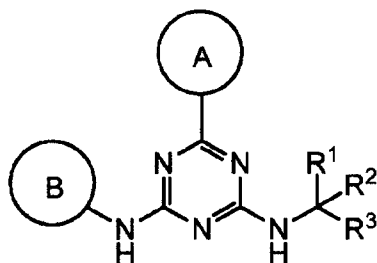
(54) **TERAPEVTSKO AKTIVNE SPOJINE IN NAČINI NJIHOVE UPORABE**

SI/EP 2800743 T1

TERAPEVTSKO AKTIVNE SPOJINE IN NAČINI NJIHOVE UPORABE

Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo I ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol ali hidrat:



(I), pri čemer velja naslednje:

obroč A je poljubno nadomeščen monociklični heteroaril, izbran med oksazolilom, izoksazolilom, piridinilom, pirimidinilom, pirazinilom in tiazolilom, pri čemer je obroč A poljubno nadomeščen z največ dvema substituentoma, neodvisno izbranima med 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-C₄ alkil), -C(O)-N(C₁-C₄ alkyl)₂ in ciklopropilom, poljubno nadomeščenimi z OH;

obroč B je poljubno nadomeščen 6-členski monociklični aril ali monociklični heteroaril; R¹ in R³ sta neodvisno izbrana med vodikom, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil in CN, pri čemer je kateri koli alkilni del R¹ poljubno nadomeščen z -OH, NH₂, NH(C₁-C₄ alkil) ali N(C₁-C₄ alkil)₂;

R² je izbran med: -(C₁-C₆ alkil), -(C₂-C₆ alkenil ali alkinil), -(C₁-C₆ alkilen)-N(R⁶)-(C₁-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkilen)-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-C₆ alkil), -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-C₆ alkilen)-O-C(O)-(C₀-C₆ alkil)-Q, -(C₁-C₆ alkilen)-O-(C₁-C₆ alkil), -(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 čemer velja naslednje:

kateri koli del alkila ali alkilena, ki je prisoten v R², je poljubno nadomeščen z enim ali več -OH, -O(C₁-C₄ alkil) ali halo;

kateri koli končni del metila, ki je prisoten v R², je poljubno nadomeščen s -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN ali CO₂H;

vsak R⁶ je neodvisno izbran med vodikom in C₁-C₆ alkil ter

Q je izbran med arilom, heteroarilom, karbociklilom in heterociklilom, pri čemer je kateri koli od njih poljubno nadomeščen; ali

R¹ in R³ se poljubno združita z atomom ogljika, s katerim sta povezana, in tvorita C(=O), ali R¹ in R² se poljubno združita in tvorita nadomeščen karbociklil ali poljubno nadomeščen heterociklil;



- a. če je obroč A poljubno nadomeščen piridil in je obroč B poljubno nadomeščen fenil, del spojine, ki ga predstavlja $\text{-NH-C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$, ni $\text{-NH(CH}_2\text{)-aril}$;
- b. če je obroč A piridin-3-il, poljubno nadomeščen z enim ali več substituenti, izbranimi med halo, metil ali CF_3 , in je obroč B fenil, poljubno nadomeščen z enim ali več substituenti, izbranimi med halo, metil, CF_3 , metoksi ali CH=C(fenil)CN , je del spojine, ki ga predstavlja $\text{-NH-C(R}^1\text{)(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ tak, ki ni $\text{-NH(C}_1\text{-C}_8\text{ alkilen)-N(R}^a\text{)(R}^a\text{)}$, $\text{-NH-1-(aminometil)ciklopentilmetil}$, $\text{-NH-4-(aminometil)cikloheksilmetil}$, pri čemer je vsak R^a vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil ali pa se dva R^a združita z dušikom, s katerim sta običajno povezana, in tvorita morfolin-4-il ali pipieridin-1-il;
- c. spojina je taka, ki ni:
 $4\text{-}((4\text{-}((\text{furan-2-ilmetil)amino})\text{-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenol}$
in
 $2\text{-kloro-4-(metilsulfonil)-N-[4-(fenilamino)-6-(2-piridinil)-1,3,5-triazin-2-il]-benzamid}$.

2. Spojina iz patentnega zahtevka 1, pri čemer je R^1 neodvisno izbran med vodikom, -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{OH}$, CN ali se R^1 in R^3 združita ter tvorita =O ali pri čemer se R^1 in R^2 združita ter tvorita karbociklil ali heterociklil, pri čemer je vsak od njiju poljubno nadomeščen z največ 3 substituenti, neodvisno izbranimi med halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksi, -CN , =O , -OH in $\text{-C(O)C}_1\text{-C}_4$ alkil.

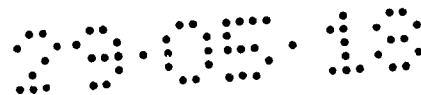
3. Spojina iz patentnega zahtevka 1, pri čemer je R^2 izbran med: $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, poljubno nadomeščen s fluoro ali z -OH , $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{ alkilen)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{ alkilen)-N(R}^6\text{)-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkil)}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{ alkilen)-Q}$ in $\text{-O-(C}_0\text{-C}_2\text{ alkilen)-Q}$, pri čemer je Q poljubno nadomeščen z največ 3 substituenti, neodvisno izbranimi med $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksi, =O , $\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_4$ alkil, -CN in halo.

4. Spojina iz patentnega zahtevka 3, pri čemer je Q izbran med tetrahidrofuranilom, ciklobutilom, ciklopropilom, fenilom, pirazolilom, morfolinilom in oksetanilom, pri čemer je Q poljubno nadomeščen z največ 2 substituentoma, neodvisno izbranimi med $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, =O , fluoro, kloro in bromo.

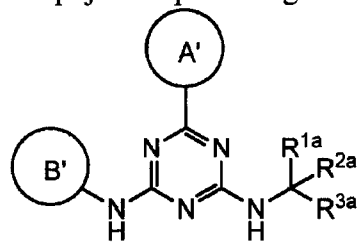
5. Spojina iz patentnega zahtevka 1, pri čemer se R^1 in R^2 združita ter tvorita ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, tetrahidrofuranil, oksetanil, biciklo[2.2.1]heptanil, azetidil ali fenil, pri čemer je vsak od njih poljubno nadomeščen z največ 2 substituentoma, neodvisno izbranimi med $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cikloalkil, -OH , -C(O)CH_3 , fluoro in kloro, ali

pri čemer je obroč A poljubno nadomeščen z največ dvema substituentoma, neodvisno izbranimi med halo, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ hidroksialkil, $\text{-NH-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, -CN , $\text{-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksi, $\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, -OH in -NH_2 , oziroma

pri čemer je obroč B izbran med fenilom, piridinilom, pirimidinilom, piridazinilom in pirazinilom, pri čemer je obroč B poljubno nadomeščen z največ dvema substituentoma, neodvisno izbranimi med halo, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $\text{-C}_2\text{-C}_4$ alkinil, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, $\text{-C}_1\text{-C}_4$ hidroksialkil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cikloalkil, $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{ alkilen)-O-C}_1\text{-C}_4\text{ alkil}$, $\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkilen)-C}_3\text{-C}_6\text{ cikloalkil}$, $\text{-NH-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{-NH-(C}_3\text{-C}_6\text{ cikloalkil)}$, $\text{-S(O)}_2\text{-(nasičeni heterociklil)}$, -CN , $\text{-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, $\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}_2$, -OH , $\text{C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{ alkil)}$, nasičeni heterociklil in -NH_2 .



6. Spojina iz patentnega zahtevka 1 s strukturno formulo II:



(II), ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol, pri čemer velja

naslednje:

obroč A' je piridin-2-il, pri čemer je poljubno nadomeščen z enim ali dvema substituentoma, neodvisno izbranimi med kloro, fluoro, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ in $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

obroč B' je izbran med piridin-3-il, piridin-4-il in pirimidin-5-il, pri čemer je obroč B' poljubno nadomeščen z enim ali dvema substituentoma, neodvisno izbranimi med halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkil, poljubno nadomeščenima s halo, CN ali $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NH-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkil})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-azetidin-1-il}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_4$ alkil, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, morfolin-4-il, ciklopropil, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NH-ciklopropil}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_3$; in

$-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{2a})(\text{R}^{3a})$ je izbran med $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, poljubno nadomeščenim s halo ali $-\text{OH}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_1 \text{ alkilen})\text{-cikloalkil}$, pri čemer je alkilen poljubno nadomeščen z metilom, cikloalkil je poljubno nadomeščen s halo, $-\text{OCH}_3$ ali metilom, nasičeni heterociklil pa je poljubno nadomeščen s halo ali z metilom,

$-\text{C}(\text{O})\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alkil, $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_0\text{-C}_1 \text{ alkilen})\text{-ciklopropil}$ in $\text{C}(\text{O})\text{-benzil}$.

7. Spojina iz patentnega zahtevka 6, pri čemer je obroč A' izbran med 6-aminopiridin-2-il, 6-kloropiridin-2-il in 6-trifluorometilpiridin-2-il.

8. Spojina iz patentnega zahtevka 6, pri čemer je obroč B' izbran med 2-(morfolin-4-il)piridin-4-il, 2-dimetilaminopiridin-4-il, 3-(2-metioksietil)fenil, 3,5-difluorofenil, 3-klorofenil, 3-cianometilfenil, 3-cianofenil, 3-ciklopropilaminosulfonilfenil, 3-dimetilaminosulfonilfenil, 3-etilsulfonilfenil, 3-fluorofenil, 3-metilsulfonilfenil, 4-fluorofenil, 5-kloropiridin-3-il, 5-cianopiridin-3-il, 5-cianopiridin-3-il, 5-cianopiridin-4-il, 5-fluoropiridin-3-il, 5-trifluorometilpiridin-3-il, 6-kloropiridin-4-il, 6-cianopiridin-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 in piridin-4-il ter pri čemer je funkcionalna skupina, ki jo predstavlja $\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{2a})(\text{R}^{3a})$, izbrana med 2-hidroksiciklopentil, 2-metilciklopropil, 3,3-difluorociklobutil, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-ciklopropil}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-ciklopropil}$, ciklobutil, cikloheksil, ciklopentil, ciklopropil, izopropil, oksetan-3-il, biciklo[2.2.1]heptanil, tetrahidropiran-4-il in tetrahidropiran-3-il.

9. Farmacevtska sestava, ki zajema spojino iz patentnega zahtevka 1 in farmacevtsko sprejemljivega prenašalca.

10. Farmacevtska sestava iz patentnega zahtevka 9, ki dodatno zajema drugo terapevtsko sredstvo, ki se uporablja za zdravljenje raka.

11. Spojina iz katerega koli patentnega zahtevka od 1 do 10 ali farmacevtska sestava iz patentnega zahtevka 9 ali 10 za uporabo pri zdravljenju raka, za katerega je značilna prisotnost mutacije izocitrat dehidrogenaze 2 (IDH2), pri čemer je posledica mutacije IDH2 nova zmožnost encima katalizirati redukcijo α -ketoglutarata, odvisnega od NADPH, na R(-)-2-hidroksiglutarat pri bolniku.

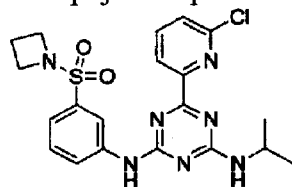
12. Spojina ali farmacevtska sestava za uporabo iz patentnega zahtevka 11, pri čemer je mutacija IDH2 mutacija IDH2 R140Q ali R172K; ali

pri čemer je mutacija IDH2 mutacija IDH2 R140Q.

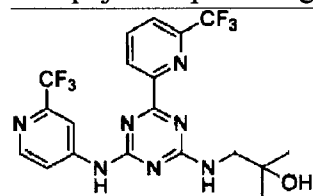
13. Spojina ali farmacevtska sestava za uporabo iz patentnega zahtevka 11, pri čemer je rak izbran med glioblastomom (ali gliomom), mielodisplastičnim sindromom (MDS), mieloproliferativno novotvorbo (MPN), akutno mieloično levkemijo (AML), sarkomom, melanomom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom, hondrosarkomom, holangiokarcinomom in angioimunoblastičnim limfomom, ki ni Hodgkinov (NHL).

14. Spojina ali farmacevtska sestava za uporabo iz patentnega zahtevka 11, ki dodatno zajema drugo terapevtsko sredstvo, ki se uporablja za zdravljenje raka.

15. Spojina iz patentnega zahtevka 1, ki je



16. Spojina iz patentnega zahtevka 1, ki je



17. Spojina iz patentnega zahtevka 1, ki je

