



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20201384 T1



HR P20201384 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 27.11.2020.

(21) Broj predmeta: P20201384T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 31.08.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014072922
Datum podnošenja međunarodne prijave: 31.12.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14824755.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 31.12.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015103355
Datum međunarodne objave: 09.07.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3089971 A1
Datum objave europske prijave patenta: 09.11.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3089971 B1
Datum objave europskog patenta: 29.07.2020.

(31) Broj prve prijave: 6DE2014

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.01.2014.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IN

(73) Nositelj patenta:

Medivation Technologies LLC, 525 Market St., 28th Floor, San Francisco, CA 94105, US

(72) Izumitelji:

Roopa Rai, c/o Medivation Technologies LLC, 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US
Sarvjit Chakravarty, c/o Medivation Technologies LLC, 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US
Brahmam Pujala, Post-Nekkallu, Thullur, 522236 Guntur, AP, IN
Bharat Uttam Shinde, Post-Derde kohrale, Kopergaon, 423601 Ahmednagar, MH, IN
Anjan Kumar Nayak, S/O Ashok Kumar Nayak, Near S.P.M. School, P.O. Bokaro Thermal, District : Bokaro PIN-829107 Bokaro, JH, IN
Naveen Chaklan, Near Rini Well, 331022 Churu, RJ, IN
Anil Kumar Agarwal, B-411 Vivek Vihar, Sector-82, Gautam Budh Nagar, 201304 Noida, UP, IN
Sreekanth A. Ramachandran, Post-Velloor, 686003 Kottayam, KL, IN
Son Pham, c/o Medivation Technologies LLC, 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

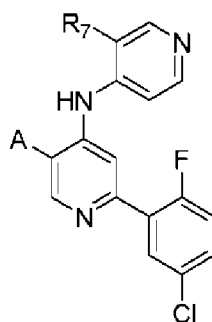
(54) Naziv izuma:

SPOJEVI I POSTUPCI NJIHOVE UPOTREBE

HR P20201384 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule (Aa-1):



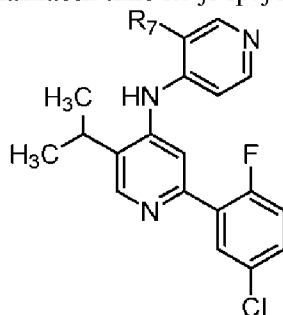
(Aa-1)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što:

A predstavlja H, halogen, amino, alkil, alkenil, alkinil, alkoksi, cikloalkil, cikloalkenil ili heterociklil, gdje amino, alkil, alkenil, alkinil, alkoksi, cikloalkil, cikloalkenil, te heterociklil mogu biti supstituirani; i

R₇ može biti supstituirani alkil.

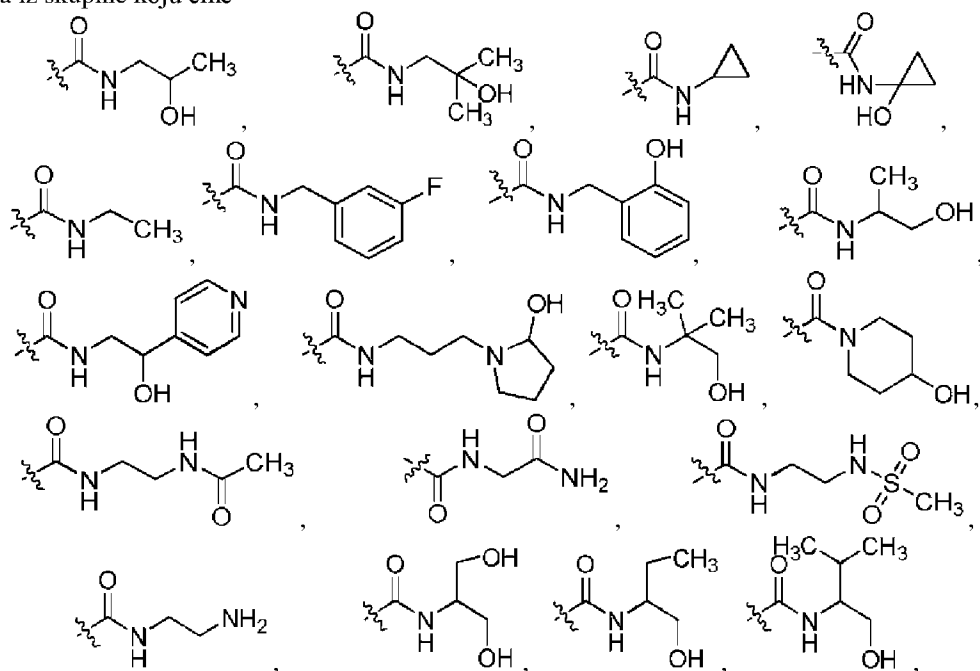
2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je spoj formule (Aa-1b):

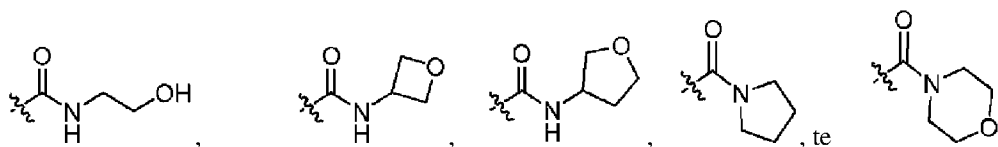


(Aa-1b)

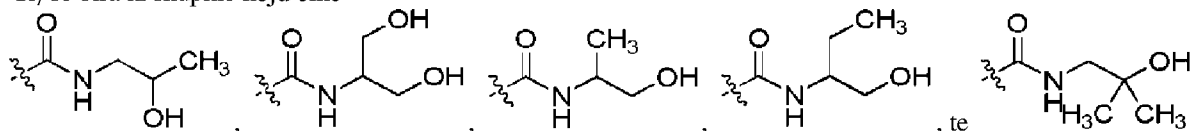
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

3. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što R₇ se bira iz skupine koju čine





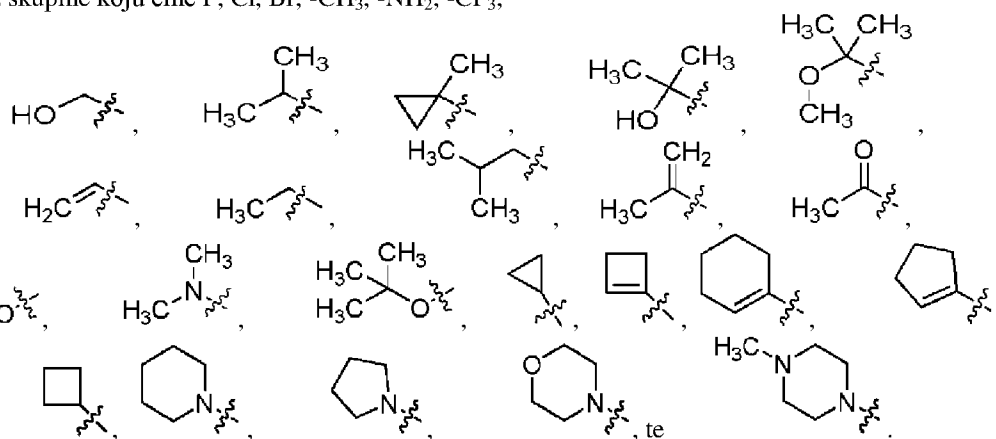
4. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što **R₇** se bira iz skupine koju čine



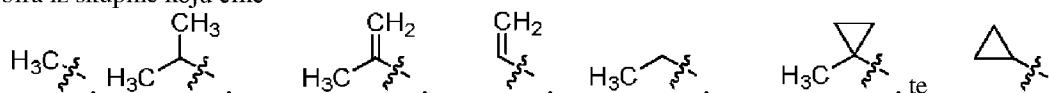
- 5 5. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što
R₇ se bira iz skupine koju čine



6. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što **A** se bira iz skupine koju čine F, Cl, Br, -CH₃, -NH₂, -CF₃,



7. Spoj ili sol u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što
A se bira iz skupine koju čine



8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine:

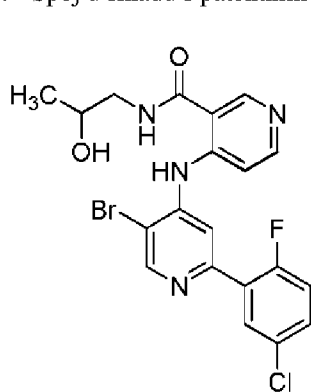
4-(5-brom-2-(5-klor-2-fluorfenil)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
1-((4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)metilamino)propan-2-ol;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksiopropan-2-il)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksiopropan-2-il)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)nikotinamid;
(4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)(4-hidroksipiperidin-1-il)metanon;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-vinilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-etilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-metoksipiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
N-(2-acetamidoetil)-4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)nikotinamid;
N-(2-amino-2-oksoetil)-4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(dimetilamino)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(2-metoksipropan-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-(metilsulfonamido)etil)nikotinamid;
N-(2-aminoetil)-4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksiopropan-2-il)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksibutan-2-il)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksi-3-metilbutan-2-il)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksietil)nikotinamid;
4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-ciklopropilnikotinamid;

4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-ciklopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(pirolidin-1-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid;
 (4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)piridin-3-il)(pirolidin-1-il)metanon;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1-hidroksibutan-2-il)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-([2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino)-*N*-(oksetan-3-il)piridin-3-karboksamid;
 4-([2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il]amino)-*N*-(oksolan-3-il)piridin-3-karboksamid;
 4-([2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(propan-2-il)piridin-4-il]amino)-*N*-(oksetan-3-il)piridin-3-karboksamid;
 N^4 -(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)- N^2 -metilpiridin-2,4-diamin; i
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-ciklopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

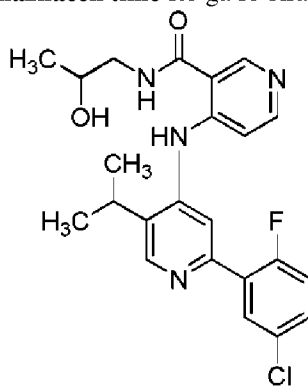
9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine:

4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-*N*-(3-hidroksibutan-2-il)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-fluorpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(5-*tert*-butoкси-2-(5-klor-2-fluorfenil)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-metoksipiridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-ciklobutilpiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(piperidin-1-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-morfolinopiridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(piperazin-1-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 (4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)piridin-3-il)(morfolino)metanon;
 (4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)(pirolidin-1-il)metanon;
 (4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)piridin-3-il)(morfolino)metanon;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(oksetan-3-il)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-(metilsulfonamido)etil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(trifluorometoksi)piridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(1-metilciklopropil)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-*N*-(2-hidroksipropil)nikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-*N*-ciklopropilnikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-ciklopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-ciklopropilnikotinamid;
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-(metilamino)piridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid;
 4-(5-amino-2-(5-klor-2-fluorfenil)piridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid; i
 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-metilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

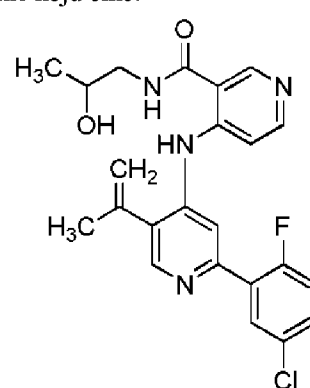
10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine:



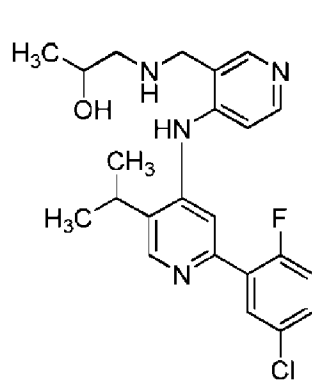
1
1a, 1b



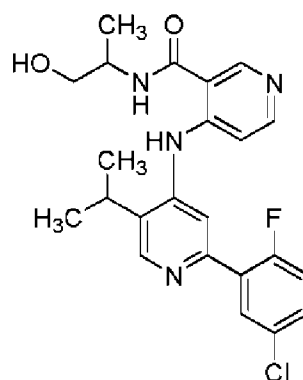
2
2a, 2b



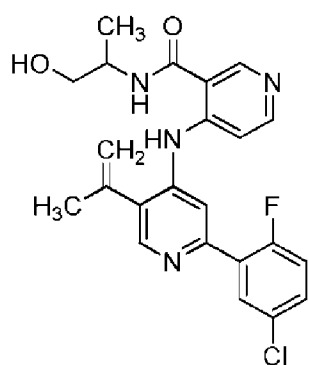
3
3a, 3b



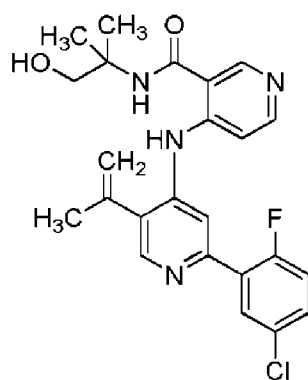
5
5a, 5b



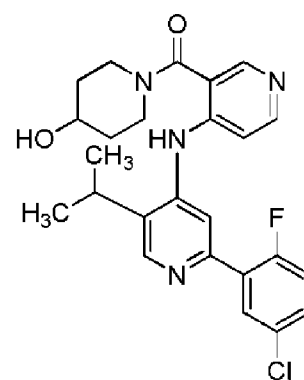
6
6a, 6b



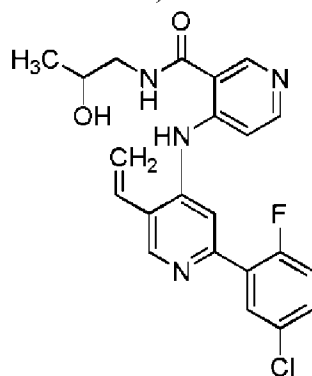
7
7a, 7b



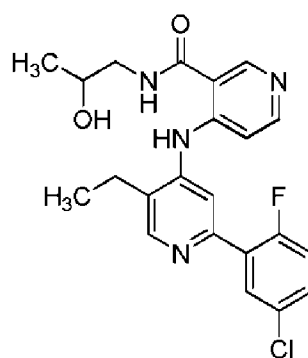
8



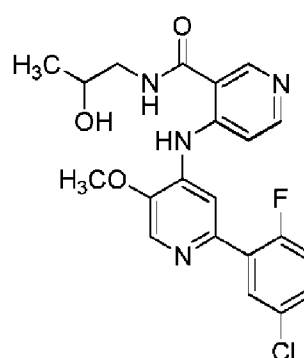
9



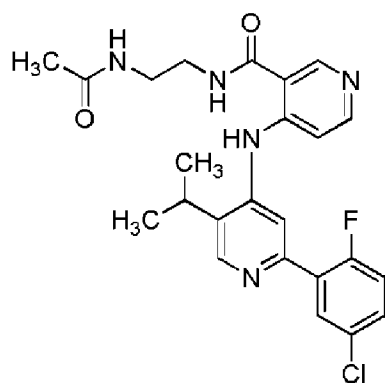
10
10a, 10b



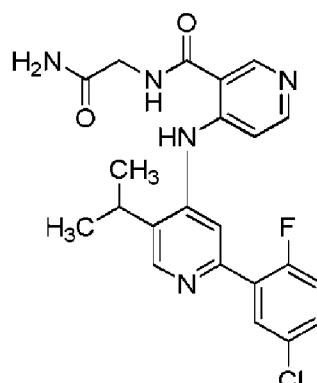
11
11a, 11b



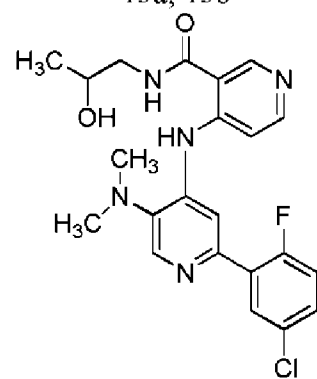
13
13a, 13b



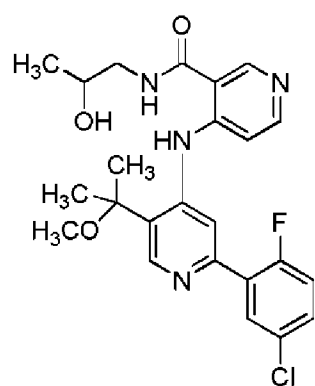
14



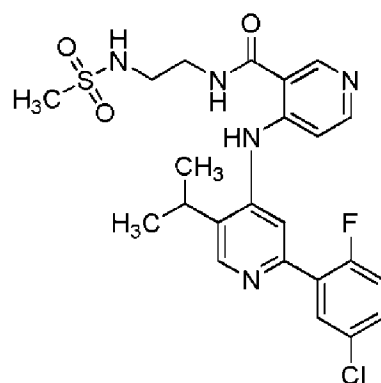
15



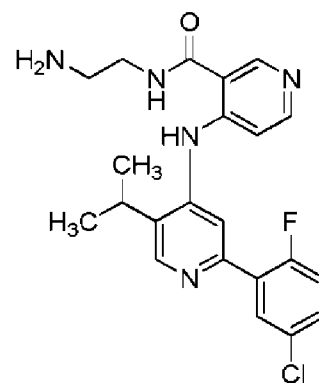
16
16a, 16b



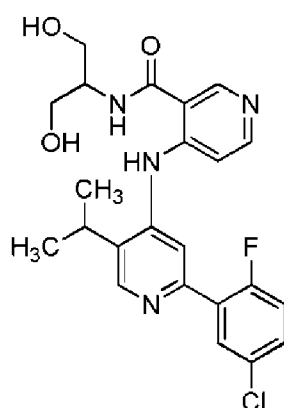
17
17a, 17b



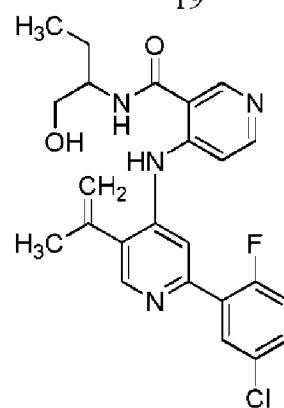
18



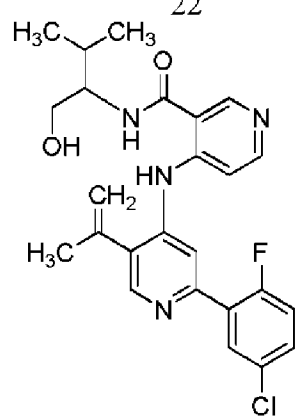
19



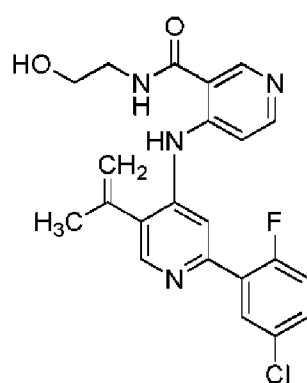
22



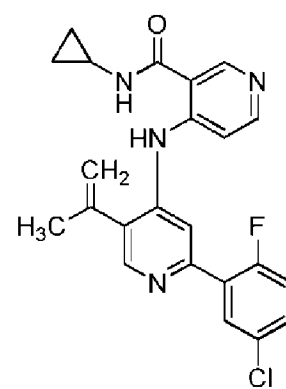
24
24a, 24b



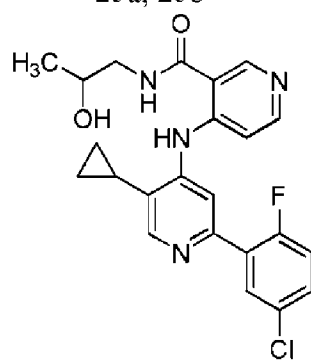
25
25a, 25b



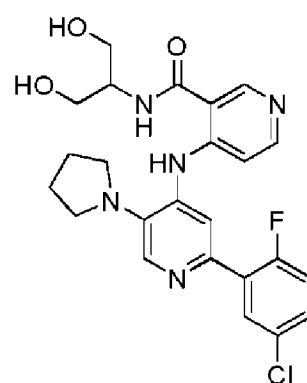
26



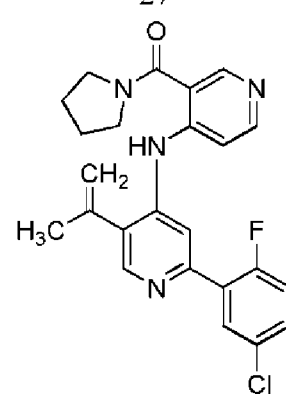
27



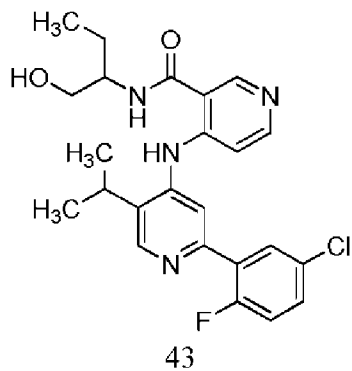
31
31a, 31b



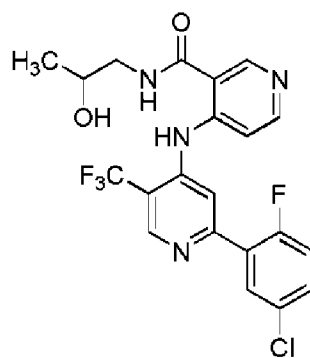
33



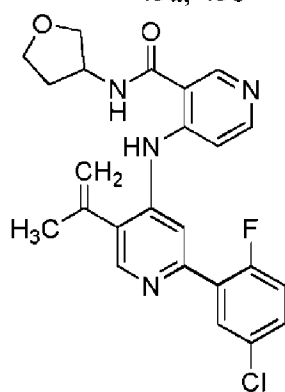
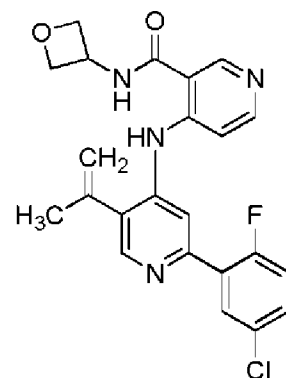
34



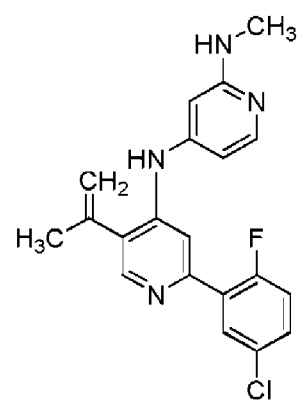
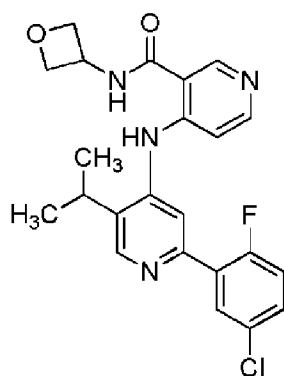
43a, 43b



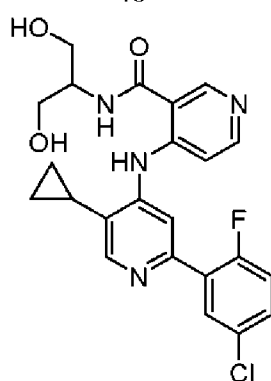
44a, 44b



46a, 46b

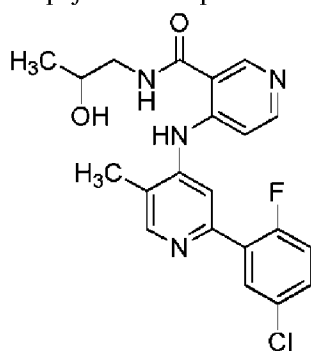


; i

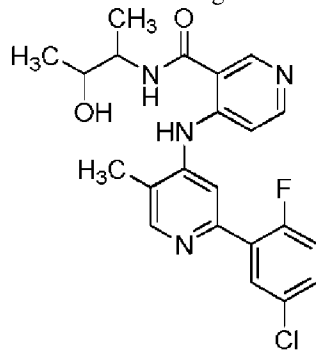


gdje "a" i "b" predstavljaju stereoizomere, te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

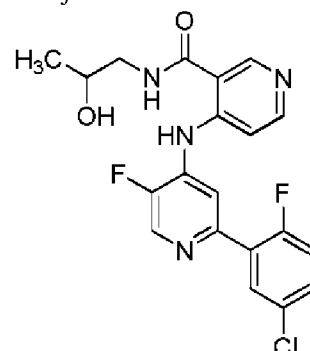
- 5 11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira iz skupine koju čine:



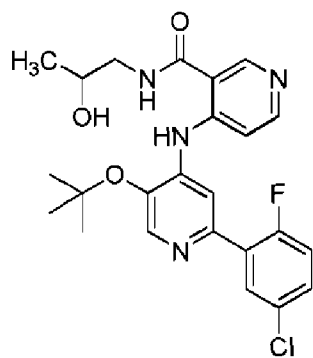
2.1a, 2.1b



2.2a, 2.2b

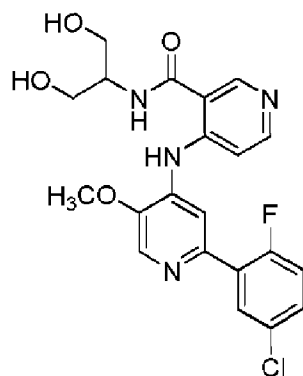


2.3a, 2.3b

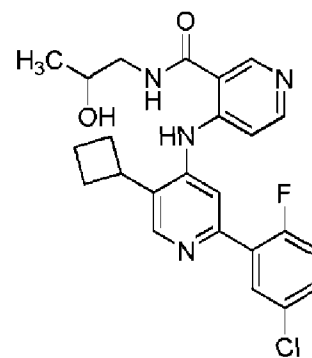


2.4

2.4a, 2.4b

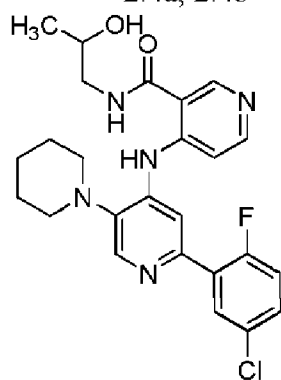


2.5



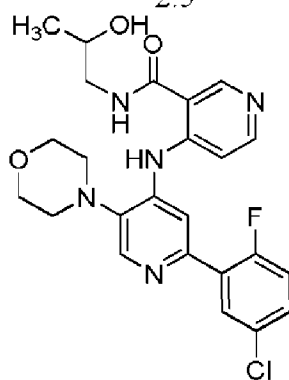
2.6

2.6a, 2.6b



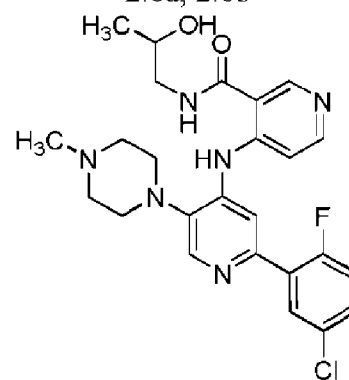
2.7

2.7a, 2.7b



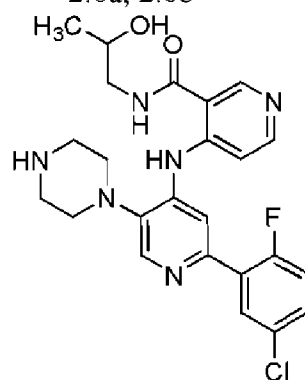
2.8

2.8a, 2.8b



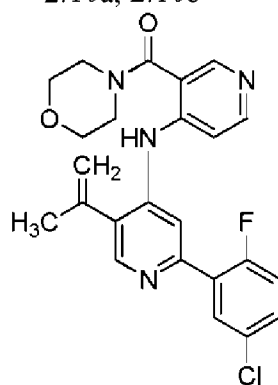
2.9

2.9a, 2.9b

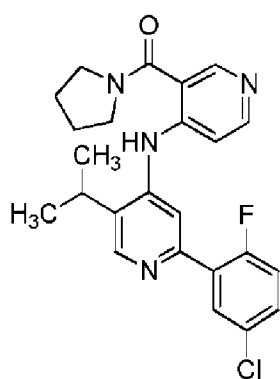


2.10

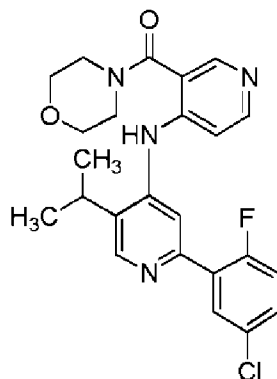
2.10a, 2.10b



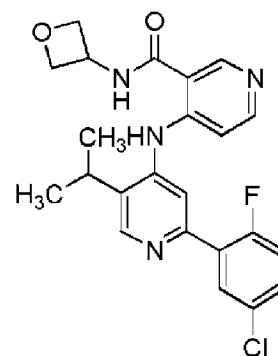
2.28



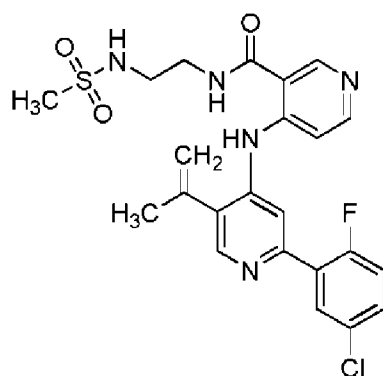
2.33



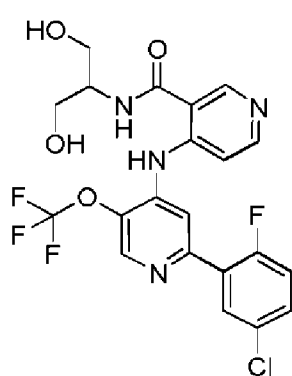
2.34



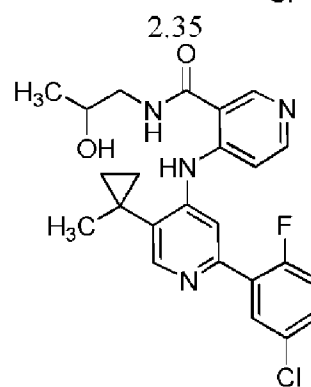
2.35



2.36

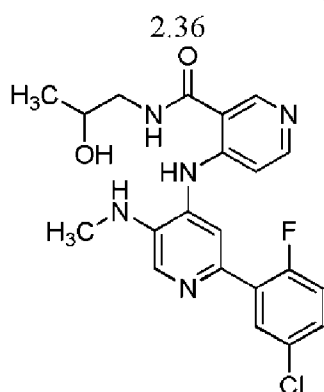


2.37



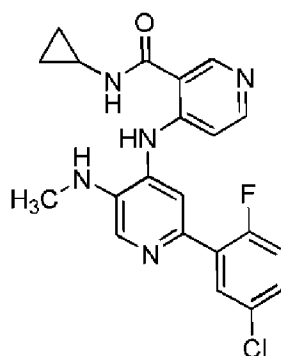
2.38

2.38a, 2.38b

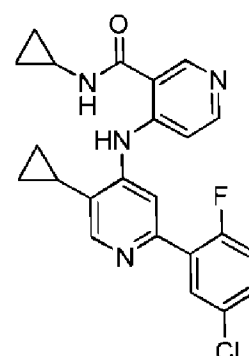


2.42

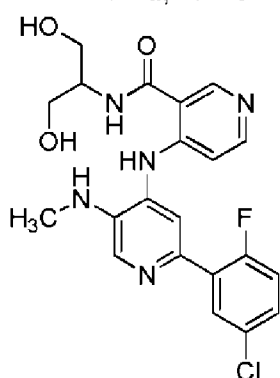
2.42a, 2.42b



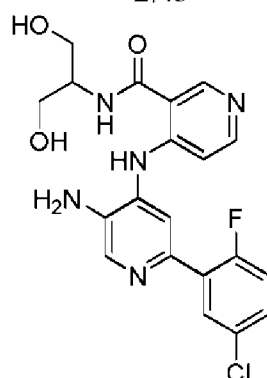
2.43



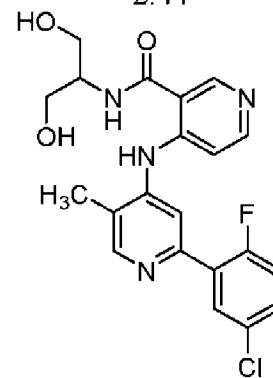
2.44



2.45



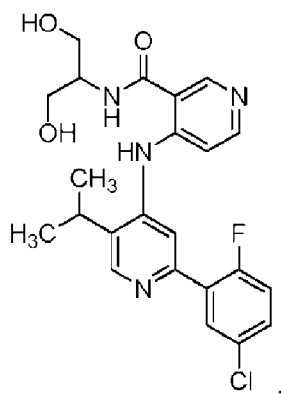
2.47



2.48

gdje "a" i "b" predstavljaju stereoisomere, te njihove farmaceutske prihvatljive soli.

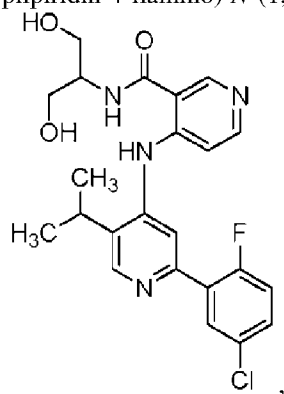
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-N-(1,3-dihidroksiopropan-2-il)nikotinamid:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Farmaceutski prihvatljiva sol spoja u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-12, **naznačena time** što je farmaceutski prihvatljiva sol hidrokloridna sol.
14. Farmaceutski prihvatljiva sol spoja u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačena time** što je farmaceutski prihvatljiva sol hidrokloridna sol.
15. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj ili sol u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-14, te farmaceutski prihvatljivi vehikulum ili pomoćnu tvar.
16. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju bolesti ili poremećaja povezanog s prekomjernom aktivnošću transformirajućeg čimbenika rasta β (TGF β), gdje je bolest ili poremećaj rak.
17. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time** što se rak bira iz skupine koju čine rak dojke, rak prostate, rak pluća, te rak debelog crijeva.
18. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, **naznačen time** što je rak dojke, gdje se rak dojke bira iz skupine koju čine ER pozitivni karcinom dojke, ER negativni karcinom dojke, primarni duktalni karcinom dojke, adenokarcinom dojke, ER pozitivni duktalni karcinom dojke, ER negativni duktalni karcinom dojke, HER2 pozitivni duktalni karcinom dojke, HER2 pozitivni rak dojke, luminalni rak dojke, trostruko negativni rak dojke (TNBC), te neklasificirani rak dojke.
19. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time** što je rak trostruko negativni rak dojke (TNBC), gdje se TNBC bira iz skupine koju čine basal-like TNBC, mezenhimni TNBC, imunomodulacijski TNBC, te luminalni androgen receptor TNBC.
20. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-19, **naznačen time** što se upotrebljava u kombinaciji s kirurškim zahvatom, zračenjem i/ili kemoterapijom.
21. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-19, **naznačen time** što se upotrebljava u kombinaciji s imunoterapijom raka.
22. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačen time** što se imunoterapija raka sastoji u terapiji koju se bira iz skupine koju čine terapija na bazi stanica, terapija protutijelima, terapija citokinima, te terapija indolamin-2,3-dioksigenazom (IDO).
23. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 22, **naznačen time** što se imunoterapija raka sastoji u terapiji na bazi stanica, gdje se terapija na bazi stanica sastoji od stanice koju se bira iz skupine koju čine stanica prirodni ubojica, stanica ubojica aktivirana limfokinima, citotoksična T-stanica, regulacijska T-stanica, te dendritička T-stanica.
24. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 22, **naznačen time** što se imunoterapija raka sastoji u terapiji na bazi stanica, gdje terapiju na bazi stanica čini sipuleucel-T.
25. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 22, **naznačen time** što se imunoterapija raka sastoji u terapiji protutijelima, gdje se terapija protutijelima sastoji od protutijela protiv receptora na površini stanice ili molekule imunološke kontrolne točke.
26. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 25, **naznačen time** što se terapija protutijelima sastoji od protutijela protiv receptora na površini stanice, gdje se receptor na površini stanice bira iz skupine koju čine čimbenik rasta epiderme i HER2.
27. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 25, **naznačen time** što se terapija protutijelima sastoji od protutijela protiv receptora na površini stanice, gdje se protutijelo bira iz skupine koju čine alemtuzumab, bevacizumab, brentuksimab vedotin, cetuksimab, gemtuzumab ozogamicin, ibritumomab tiuksetan, ofatumumab, panitumumab, rituksimab, tositumomab, te trastuzumab.
28. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 25, **naznačen time** što se terapija protutijelima sastoji od protutijela protiv molekule imunološke kontrolne točke, gdje se molekulu imunološke kontrolne točke bira iz skupine koju čine PD-1, PD-L1, te CTLA-4.
29. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačen time** što se imunoterapija raka sastoji u terapiji protutijelima, te što se protutijelo bira iz skupine koju čine pidilizumab i ipilimumab.

30. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 16-29, **naznačen time** što je spoj 4-(2-(5-klor-2-fluorfenil)-5-izopropilpiridin-4-ilamino)-*N*-(1,3-dihidroksipropan-2-il)nikotinamid:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

- 5 31. Farmaceutski pripravak namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 30, **naznačen time** što je farmaceutski prihvatljiva sol hidrokloridna sol.