



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20170217 T1

HR P20170217 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.04.2017.

(21) Broj predmeta: P20170217T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 09.02.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/CN2014075943
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.04.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14787642.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.04.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014173289
Datum međunarodne objave: 30.10.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2989106 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.03.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2989106 B1
Datum objave europskog patenta: 14.12.2016.

(31) Broj prve prijave: PCT/CN2013/074728

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.04.2013.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: WO

(73) Nositelj patenta:

**Beigene, Ltd., 94 Solaris Avenue PO Box 1348 George Town, 1-1108
Grand Cayman , KY**

(72) Izumitelji:

**Yunhang Guo, No. 30 Science Park Road Zhong-Guan-Cun Life Science
Park Changping, 102206 Beijing, CN
Zhiwei Wang, No. 30 Science Park Road Zhong-Guan-Cun Life Science
Park Changping, 102206 Beijing , CN**

(74) Zastupnik:

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

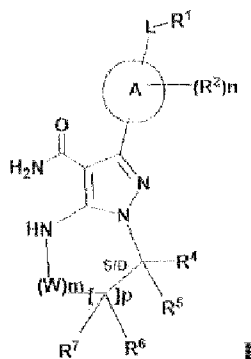
(54) Naziv izuma:

FUZINIRANI HETEROCIKLIČKI SPOJEVI KAO INHIBITORI PROTEIN KINAZE

HR P20170217 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule:



njegovi stereoisomeri i njegove farmaceutski prikladne soli, gdje:

A je 5- ili 6-eročlani aromatski prsten s 0-3 heteroatoma N, S ili O;

svaki W je nezavisno $-(CH_2)-$ ili $-C(O)-$;

L je veza, CH_2 , NR^{12} , O, ili S;

S/D je jednostruka ili dvostruka veza, i kada je dvostruka veza, R^5 i R^7 nisu prisutni;

m je 0, ili cijeli broj 1-4;

n je 0, ili cijeli broj 1-4, gdje kada je n veći od 1, svaki R^2 može biti različit;

p je 0, ili cijeli broj 1-2, gdje kada p je 0, m nije nula, i kada je p veći od 1, svaki R^6 i svaki R^7 mogu biti različiti;

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 su svaki nezavisno H, halogen, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, Heteroaril, alkinil, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, OR^{13} , $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$, ili $-NR^{13}SO_2R^{14}$, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R^{16} , gdje (R^4 i R^5), ili (R^4 i R^6), ili (R i R^7), ili (R^6 i R^6 kada p je 2), zajedno s atomima na koje su spojeni, mogu formirati prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R^{16} ;

R^2 je halogen, alkil, $-S$ -alkil, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$, ili $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^{12} je H ili niži alkil;

R^{13} , R^{14} i R^{15} su svaki nezavisno H, heteroalkil, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, aril, ili heteroaril; gdje (R^{13} i R^{14}), i/ili (R^{14} i R^{15}) zajedno s atomom(atomima) na koji su spojeni, svaki može formirati prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R^{16} ;

R^{16} je halogen, supstituirani ili nesupstituirani alkil, supstituirani ili nesupstituirani alkenil, supstituirani ili nesupstituirani alkinil, supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, supstituirani ili nesupstituirani aril, supstituirani ili nesupstituirani heteroaril, supstituirani ili nesupstituirani heterociklil, okso, $-CN$, $-OR'$, $-NR'R''$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(=NR')NR'R''$, $-NR'COR''$, $-NR'CONR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2$ aril, $-NR'SO_2NR'R''$, ili $-NR'SO_2R''$, gdje su R' , R'' , i R''' nezavisno vodik, halogen, supstituirani ili nesupstituirani alkil, supstituirani ili nesupstituirani alkenil, supstituirani ili nesupstituirani alkinil, supstituirani ili nesupstituirani cikloalkil, supstituirani ili nesupstituirani aril, supstituirani ili nesupstituirani heteroaril, supstituirani ili nesupstituirani heterociklil, gdje (R' i R''), i/ili (R i R''') zajedno s atomima na koje su spojeni, mogu formirati prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova.

2. Spoj prema zahtjevu 1, koji obuhvaća jedno ili više ostvarenja:

(a) S/D je dvostruka veza i R^5 i R^7 nisu prisutni;

(b) R^1 kao H, halogen, alkoksi, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, heteroaril, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R^{16} ;

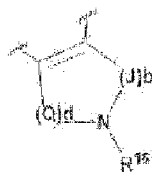
(c) p je 1 i m je 0, 1 ili 2;

(d) A je fenil;

(e) svaki R^2 je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi;

(f) R^4 i R^6 , zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R^{16} ;

(g) R^4 i R^6 , zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten formule:



gdje:

Q je $-\text{CH}_2-$; J je $-\text{CH}_2-$; i d i b su svaki nezavisno 0, ili cijeli broj 1-4;

(h) S/D je jednostruka veza; i/ili

(i) p je 0 i R i R⁷ nisu prisutni.

3. Spoj prema zahtjevu 1, gdje:

(i) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; R¹ je H, halogen, alkoksi, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, heteroaril, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R¹⁶; i R¹⁶ je halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

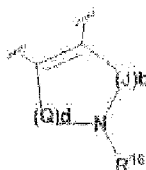
(ii) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; ili

(iii) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; i svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

(iv) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; i R⁴ i R⁶, zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R¹⁶; ili

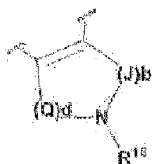
(v) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; R⁴ i R⁶, zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R¹⁶; A je fenil; i svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

(vi) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; R⁴ i R⁶, zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R¹⁶; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; i R⁴-R⁶ prsten ima formulu:



gdje Q je $-\text{CH}_2-$; J je $-\text{CH}_2-$; i d i b su svaki nezavisno 0, ili cijeli broj 1-4; ili

(vii) S/D je dvostruka veza i R⁵ i R⁷ nisu prisutni; R⁴ i R⁶, zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten odabran između cikloalkila, zasićenog ili nezasićenog heterocikla, arila, i heteroarilnih prstenova po izboru supstituiranih barem jednim supstituentom R¹⁶; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; i R⁴-R⁶ prsten ima formulu:



gdje Q je $-\text{CH}_2-$; J je $-\text{CH}_2-$; i d i b su svaki nezavisno 0, ili cijeli broj 1-4; i R¹ je H, halogen, alkoksi, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, heteroaril, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R¹⁶; ili

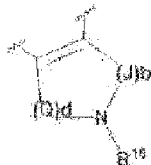
(viii) S/D je jednostruka veza; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

(ix) S/D je jednostruka veza; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi, i R¹ je H, halogen, alkoksi, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, heteroaril, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R¹⁶; i R¹⁶ je halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

(x) S/D je jednostruka veza; p je 0 i R⁶ i R⁷ nisu prisutni; A je fenil; i svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi; ili

(xi) S/D je jednostruka veza; p je 0 i R⁶ i R⁷ nisu prisutni; A je fenil; i svaki R² je nezavisno halogen, niži alkil, ili niži alkoksi, i R¹ je H, halogen, alkoksi, heteroalkil, alkil, alkenil, cikloalkil, aril, zasićeni ili nezasićeni heterociklil, heteroaril, gdje su alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, heteroaril, aril, i zasićeni ili nezasićeni heterociklil po izboru supstituirani barem jednim supstituentom R¹⁶.

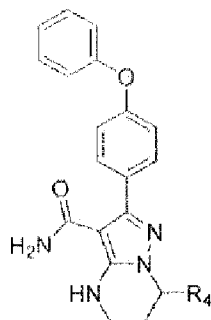
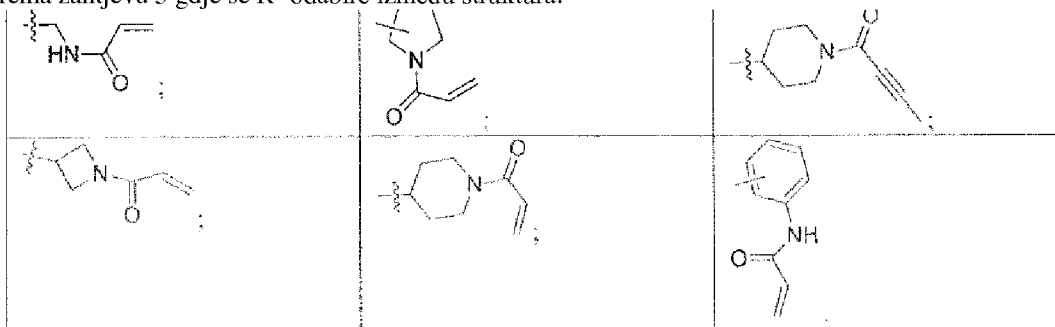
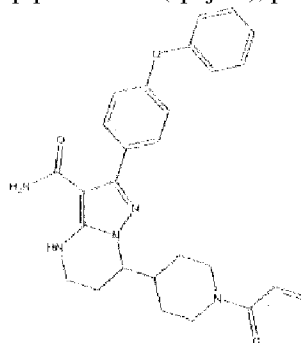
4. Spoj prema zahtjevu 1, gdje:

S/D je dvostruka veza i R^5 i R^7 nisu prisutni; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil;S/D je dvostruka veza i R^5 i R^7 nisu prisutni; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; i R^4 i R^6 , zajedno s atomima na koje su spojeni, formiraju prsten formule:gdje Q je $-\text{CH}_2-$; J je $-\text{CH}_2-$; i d i b su svaki nezavisno 0, ili cijeli broj 1-4;

S/D je jednostruka veza; p je 1 i m je 0, 1 ili 2; A je fenil; ili

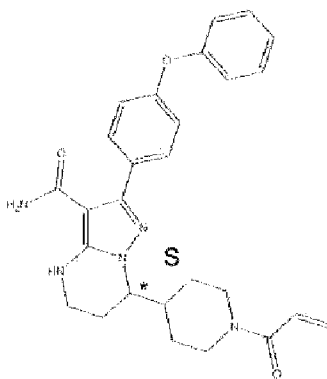
S/D je jednostruka veza; p je 0 i R^6 i R^7 nisu prisutni; A je fenil.

5. Spoj prema zahtjevu 1, gdje:

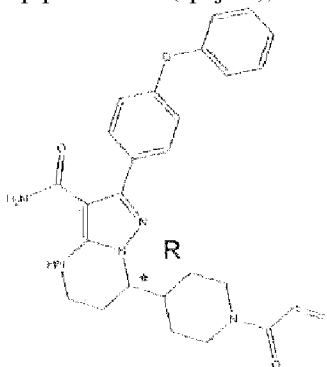
A je fenil; W je $-(\text{CH}_2)-$; L je O; S/D je jednostruka veza; m je 1; n je 0; p je 1; R^1 je fenil; R^2 nema; R^5 je H; i R^6 i R^7 su H; što daje sjedinjenu strukturu:6. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je C1-C8 alkil koji ima dušik, C3-C8 cikloalkil koji ima dušik te fenil, svaki po izboru supstituiran.7. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je metilamin, anilin, azetidin, pirolidin, piperidin, azacikloheptenil, svaki N-supstituiran skupinom odabranom između benzil, acil, akrilolil, supstituirani-akrilolil, propiolil, i supstituirani-propiolil.8. Spoj prema zahtjevu 5 gdje se R^4 odabire između struktura:9. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je 1-akrilolilpiperidin-4-il (spoj 27), prema formuli:

27

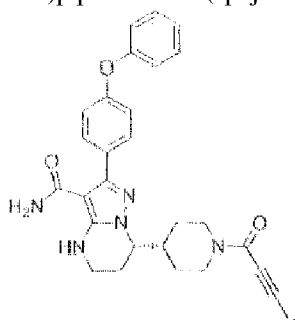
10. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je 1-akrilolilpiperidin-4-il (spoj 27), enantiomerni stereoizomer S strukture:



11. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je 1-akriloilpiperidin-4-il (spoj 27), enantiomerni stereoizomer R strukture:

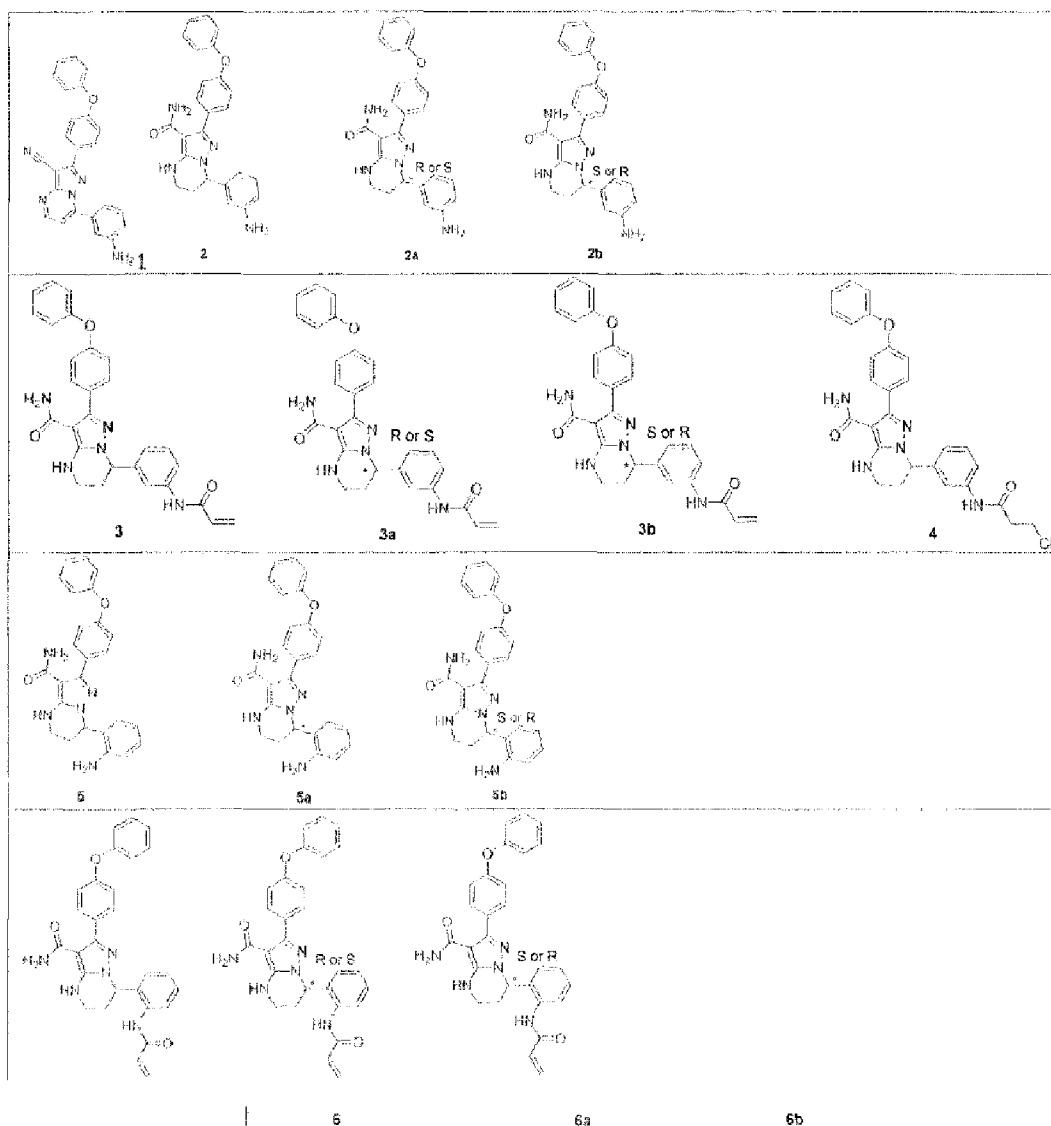


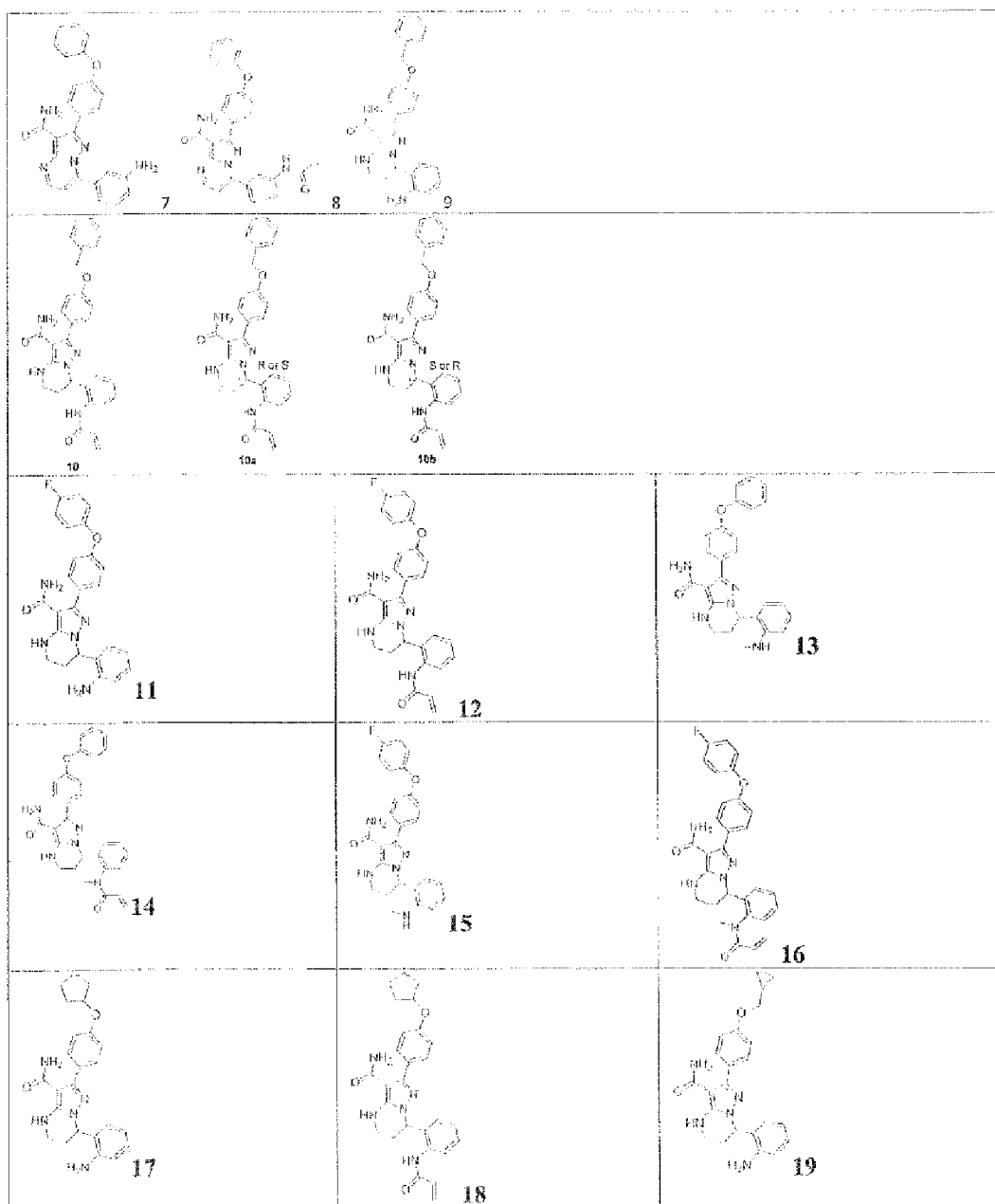
12. Spoj prema zahtjevu 5 gdje R^4 je 1-(but-2-inoil)piperidin-4-il (spoj 176):

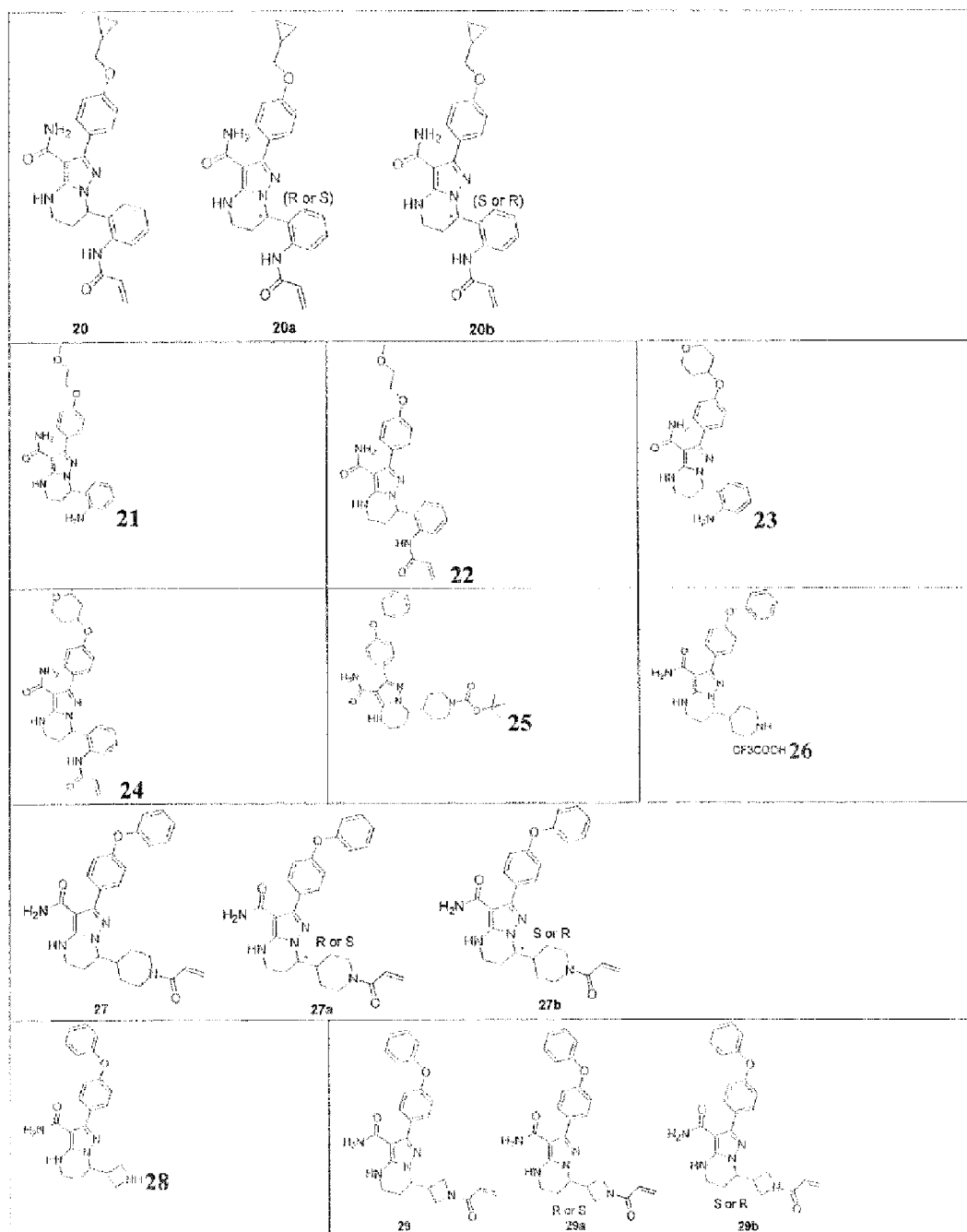


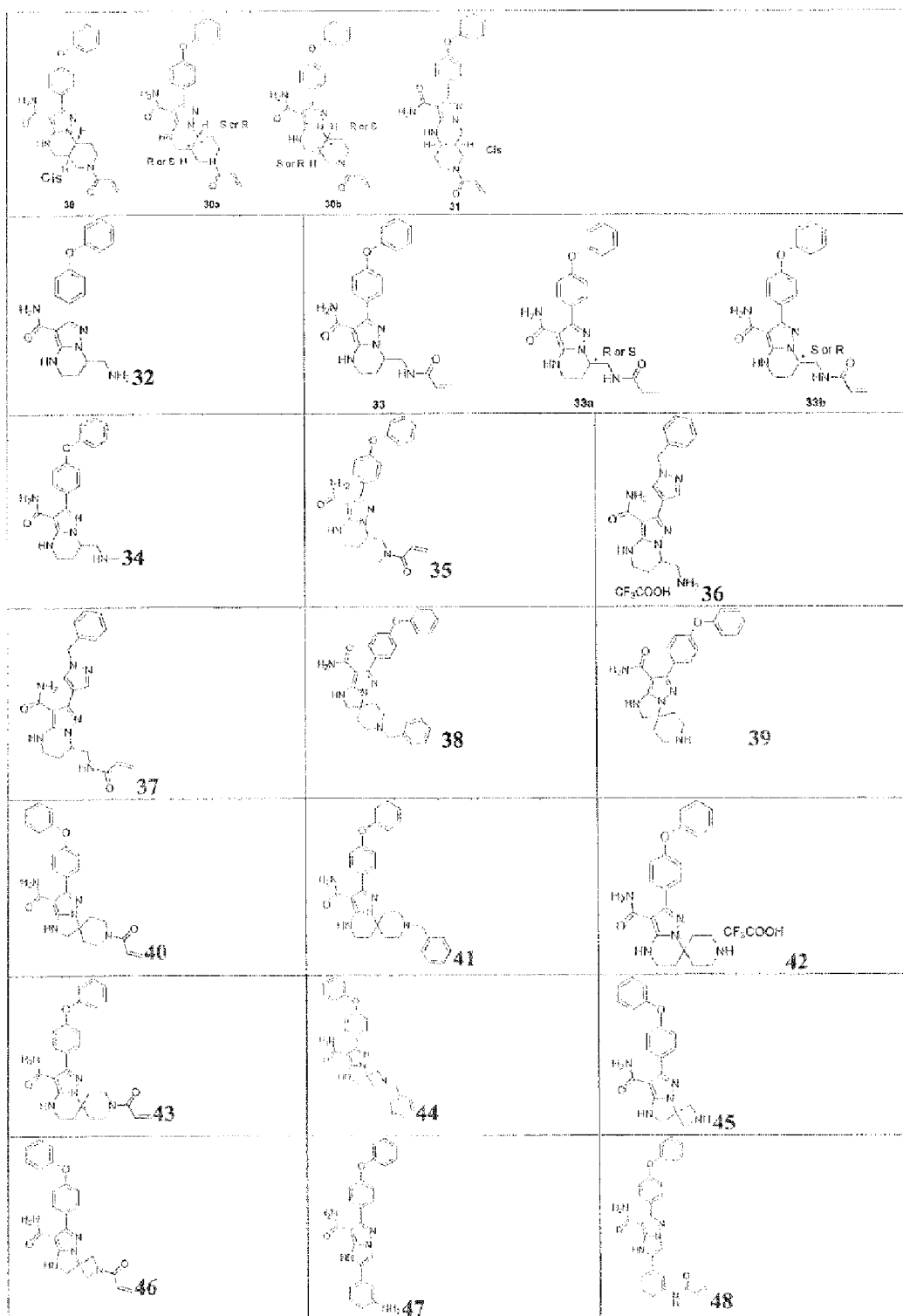
5

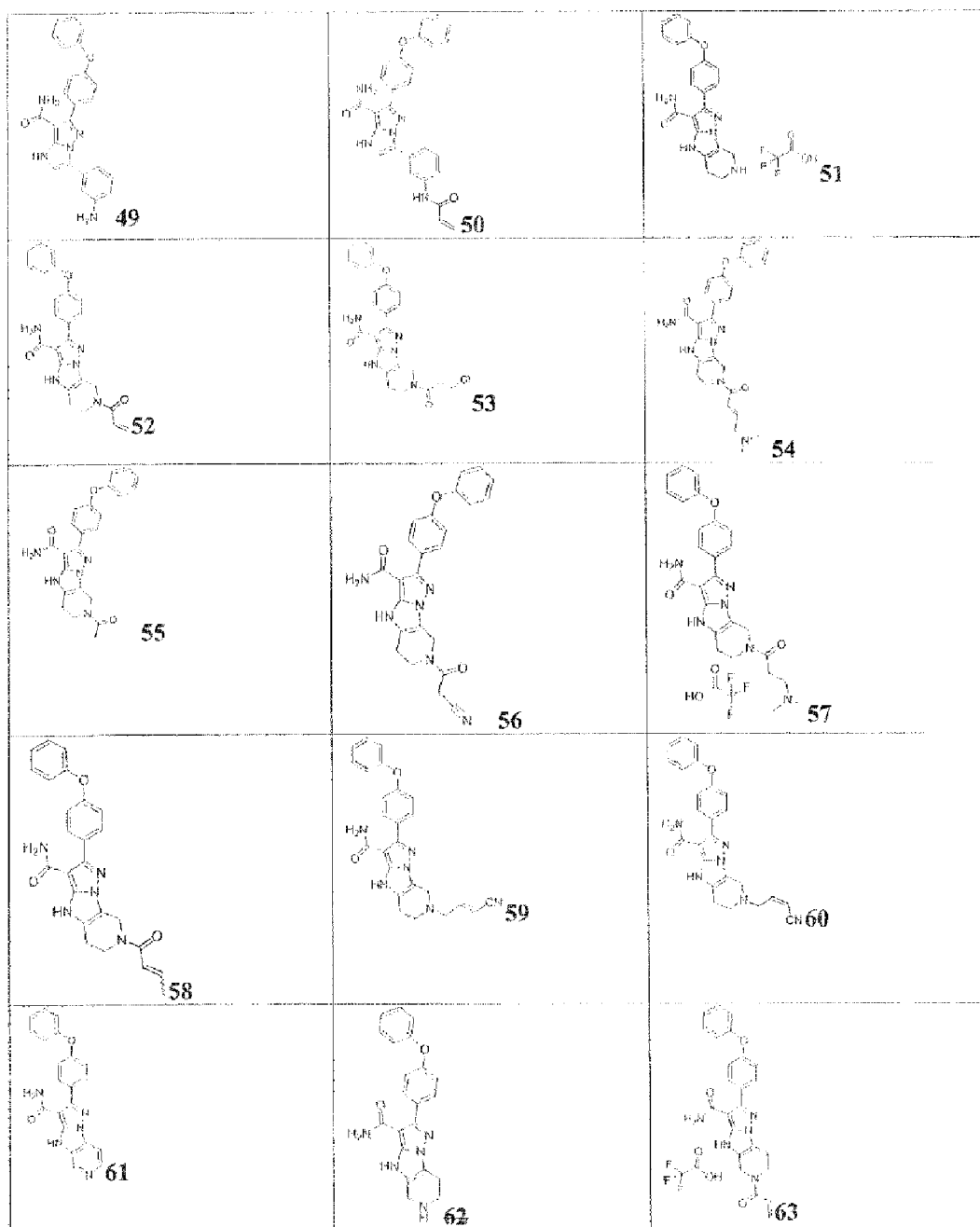
13. Spoj prema zahtjevu 1 odabran iz skupine koju čine sljedeći spojevi te njegovi stereoizomeri i njegove farmaceutski prikladne soli:

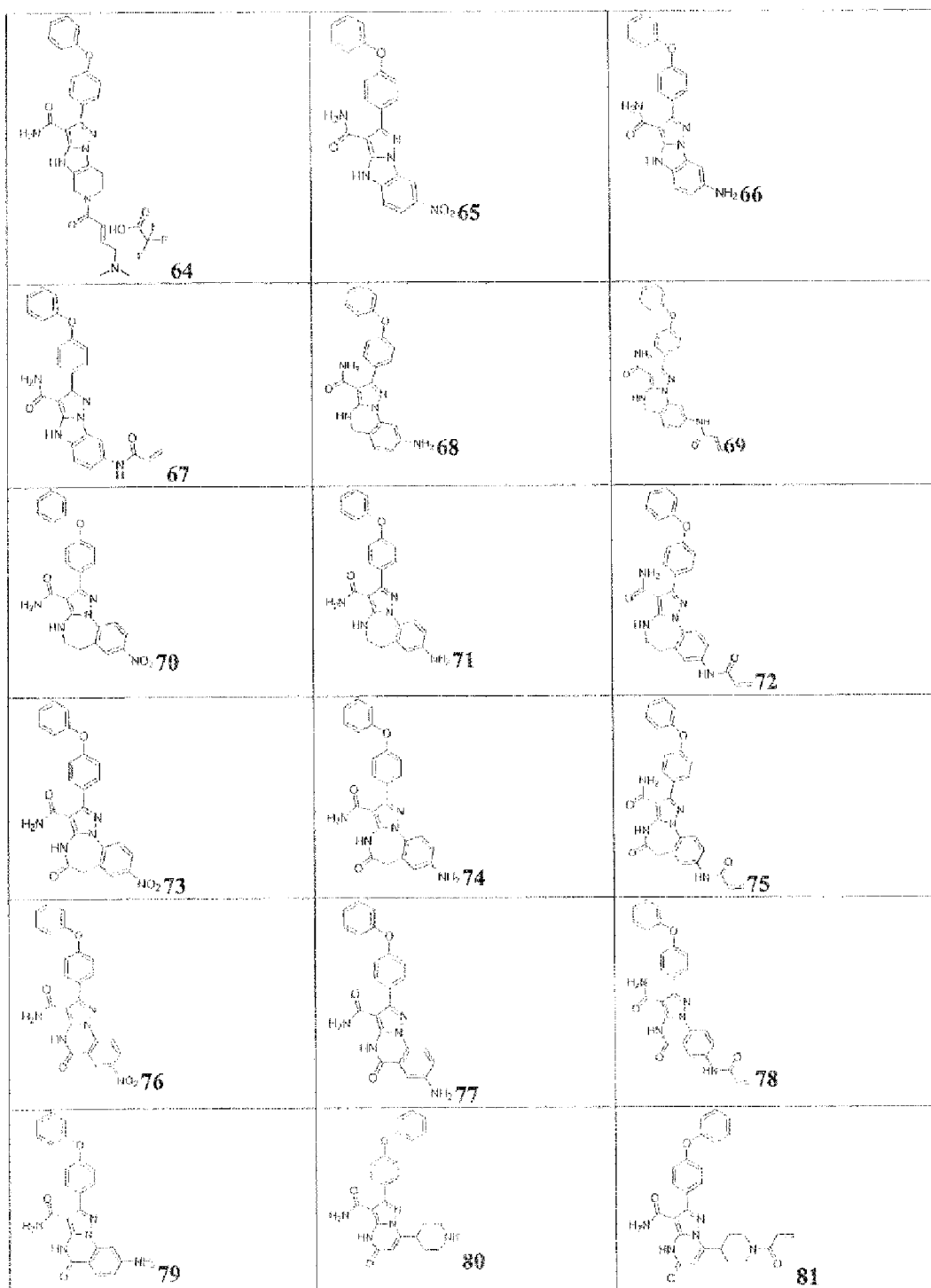


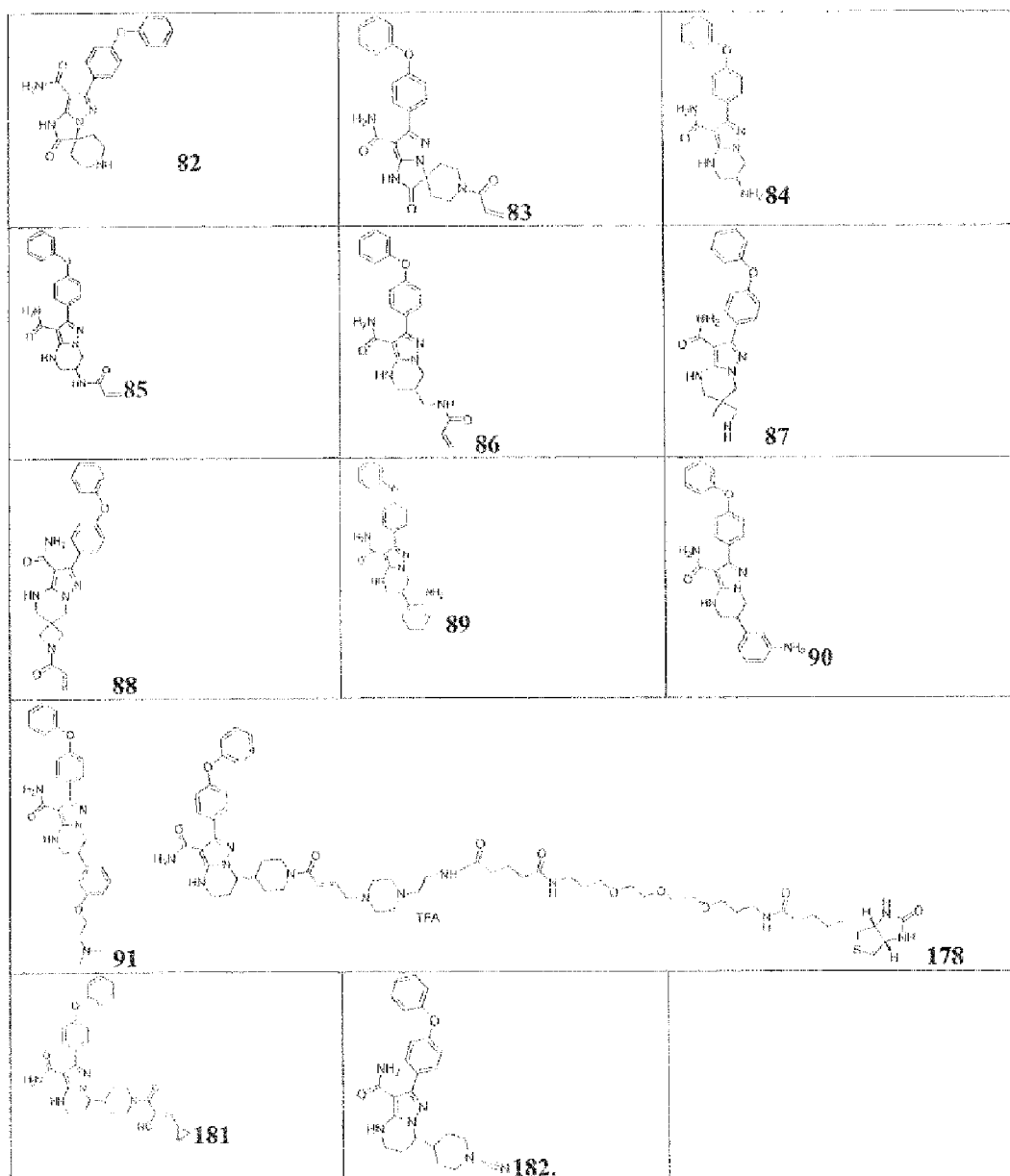




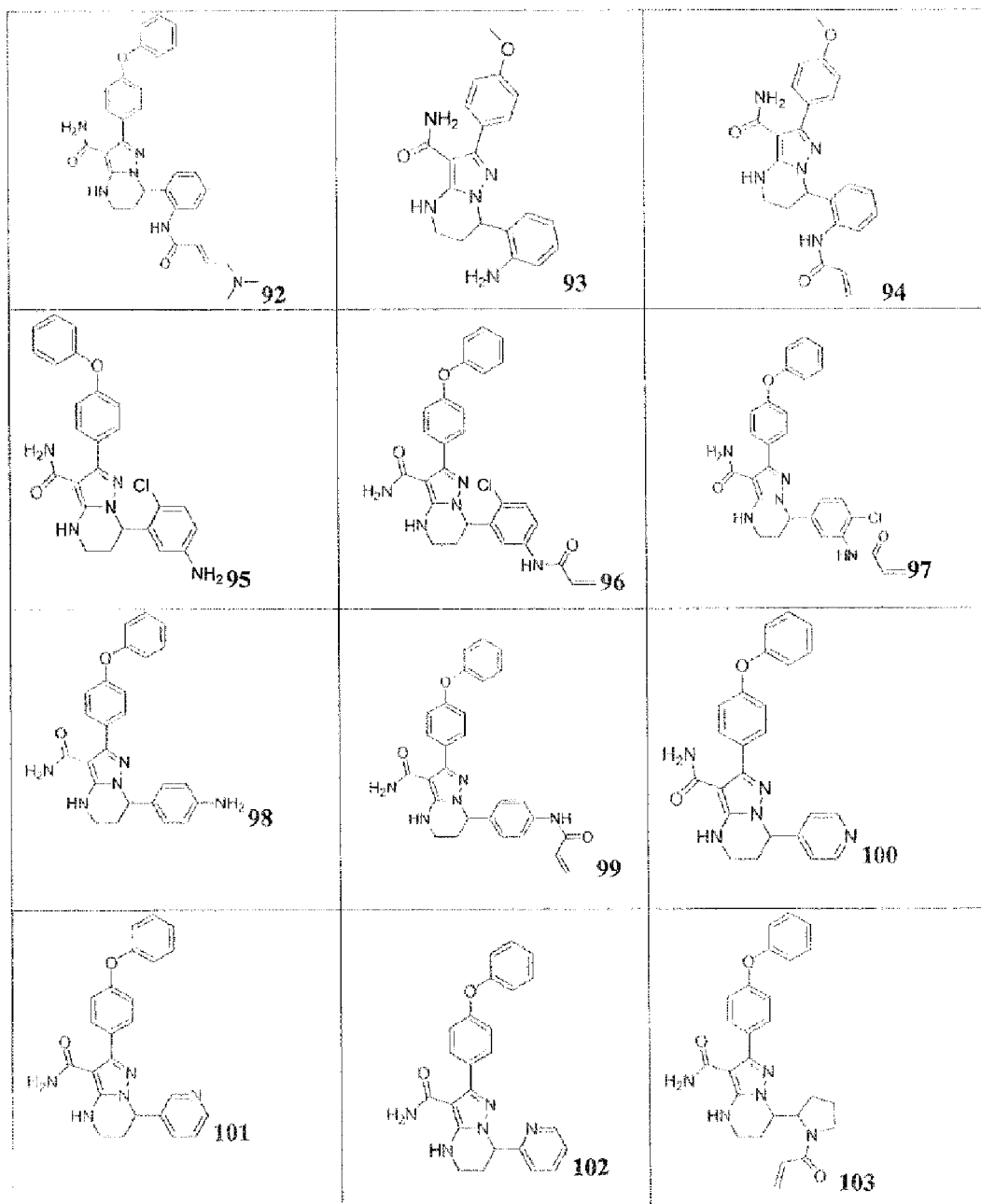


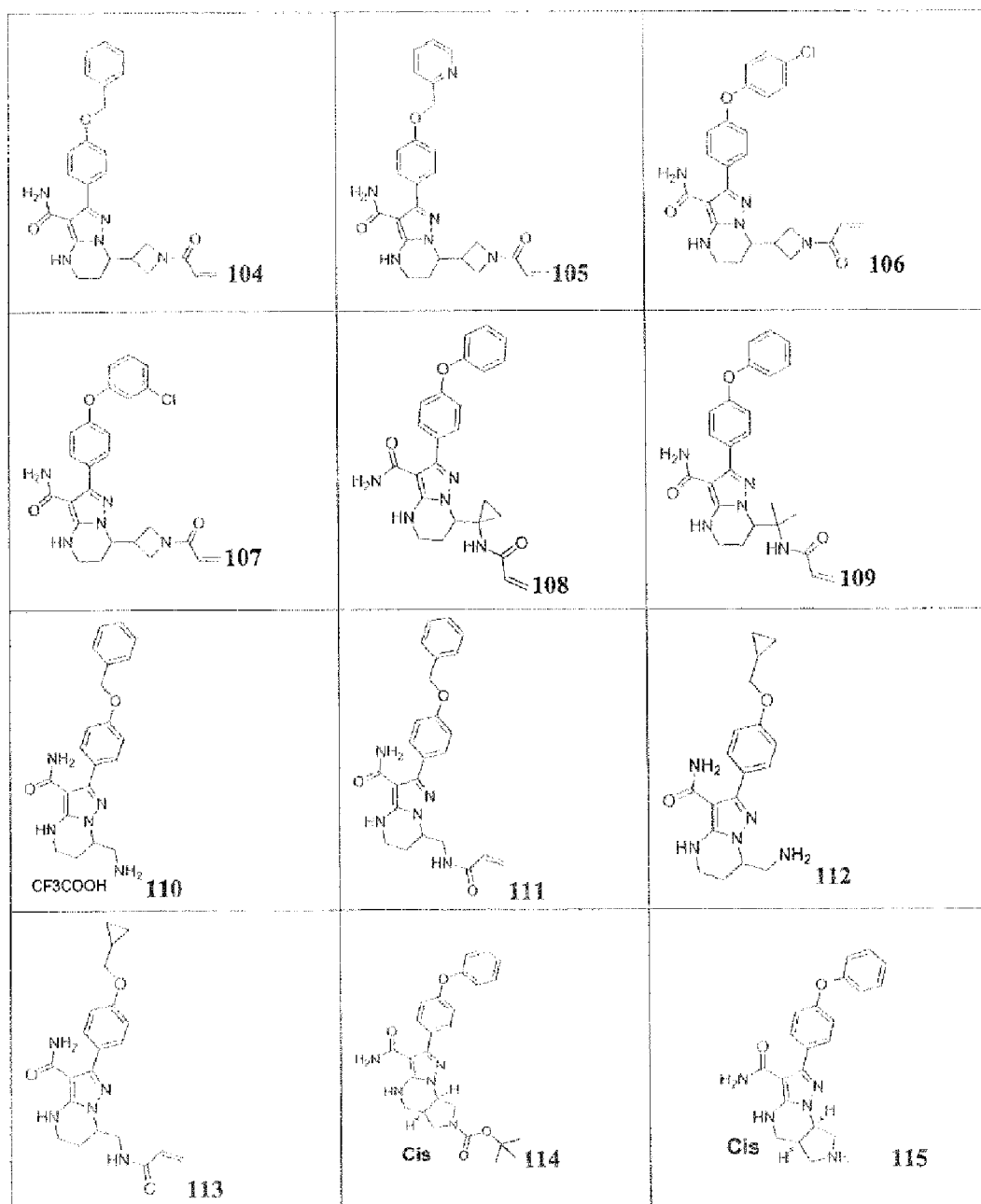


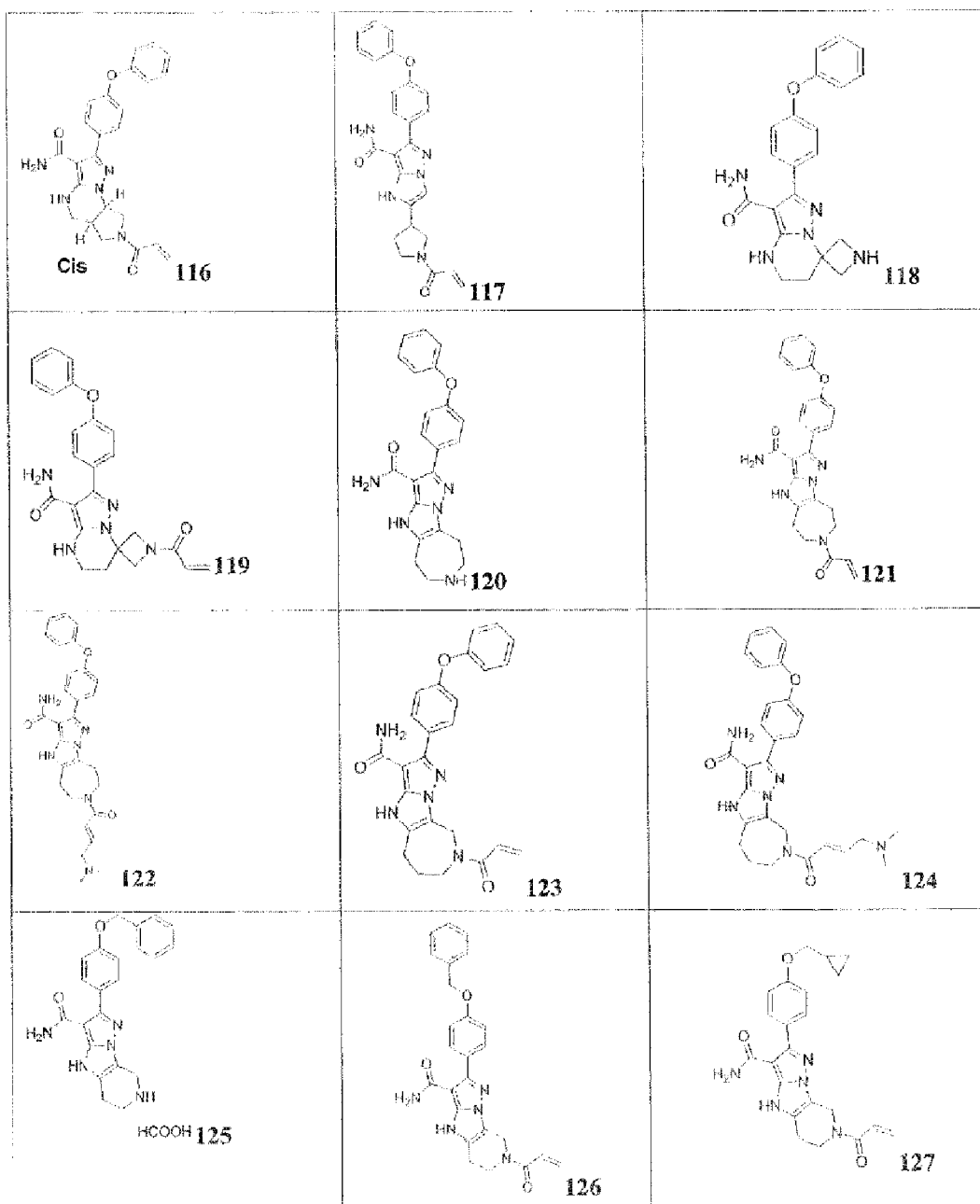


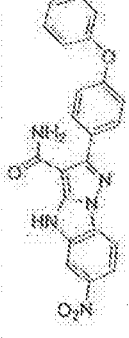
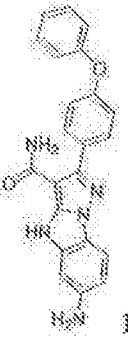
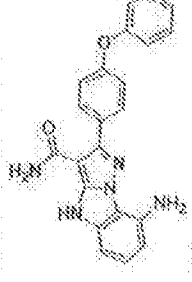
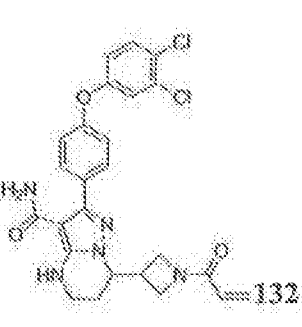
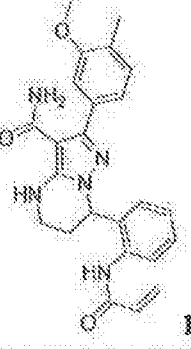
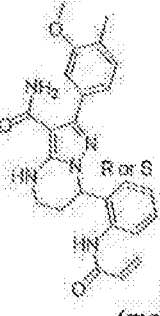
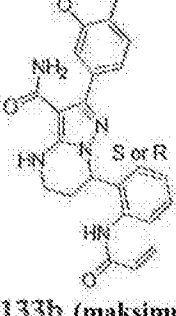
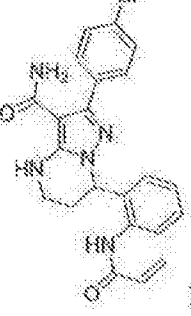
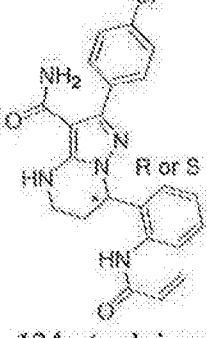
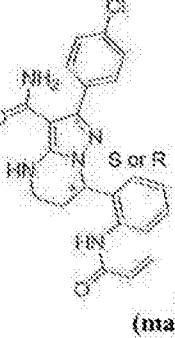
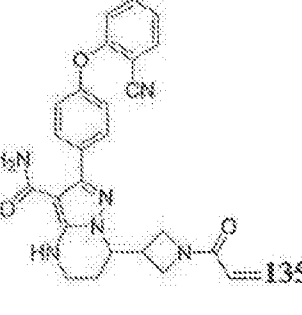


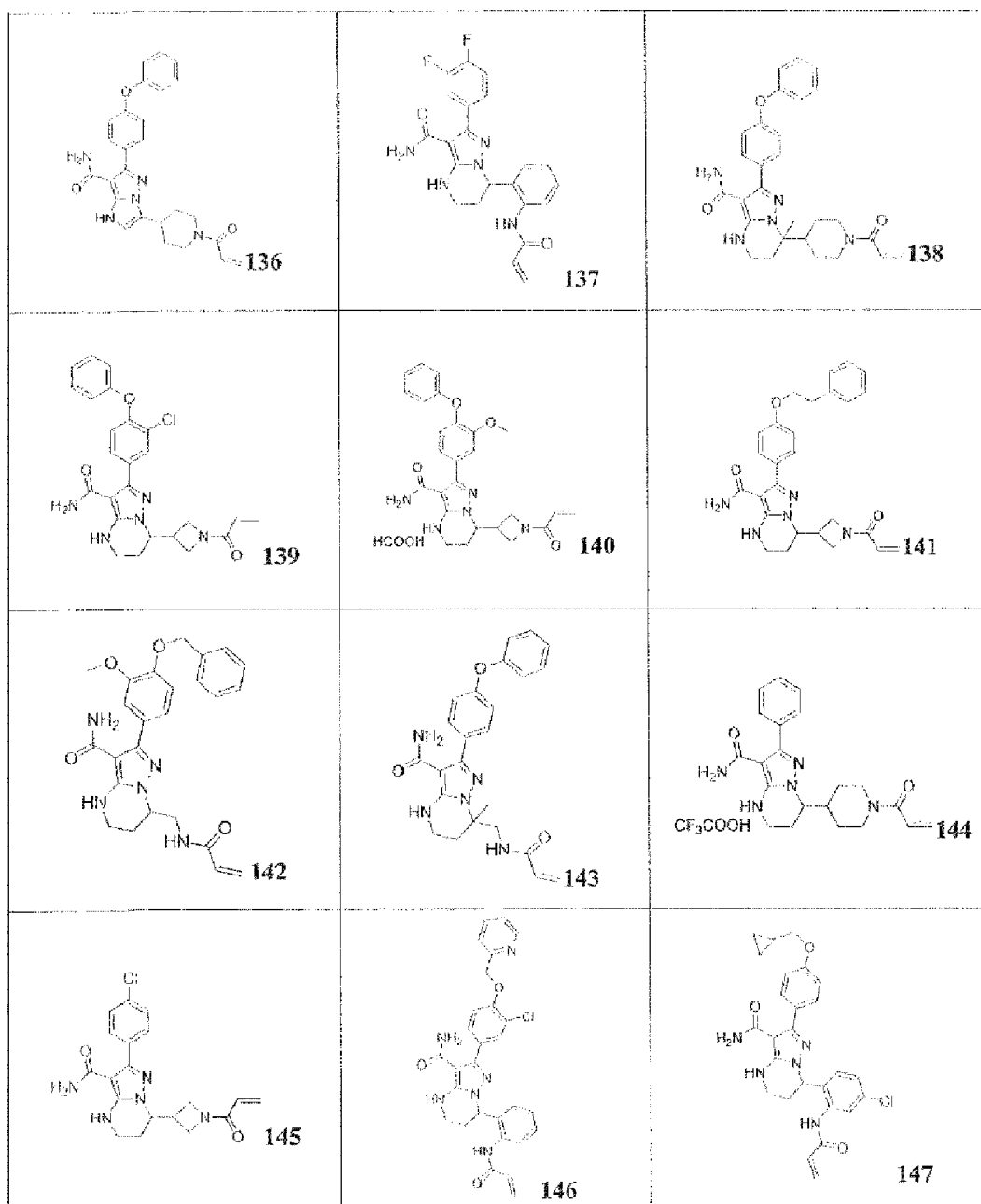
14. Spoj prema zahtjevu 1 odabran iz skupine koju čine sljedeći spojevi te njegovi stereoizomeri i njegove farmaceutski prikladne soli:

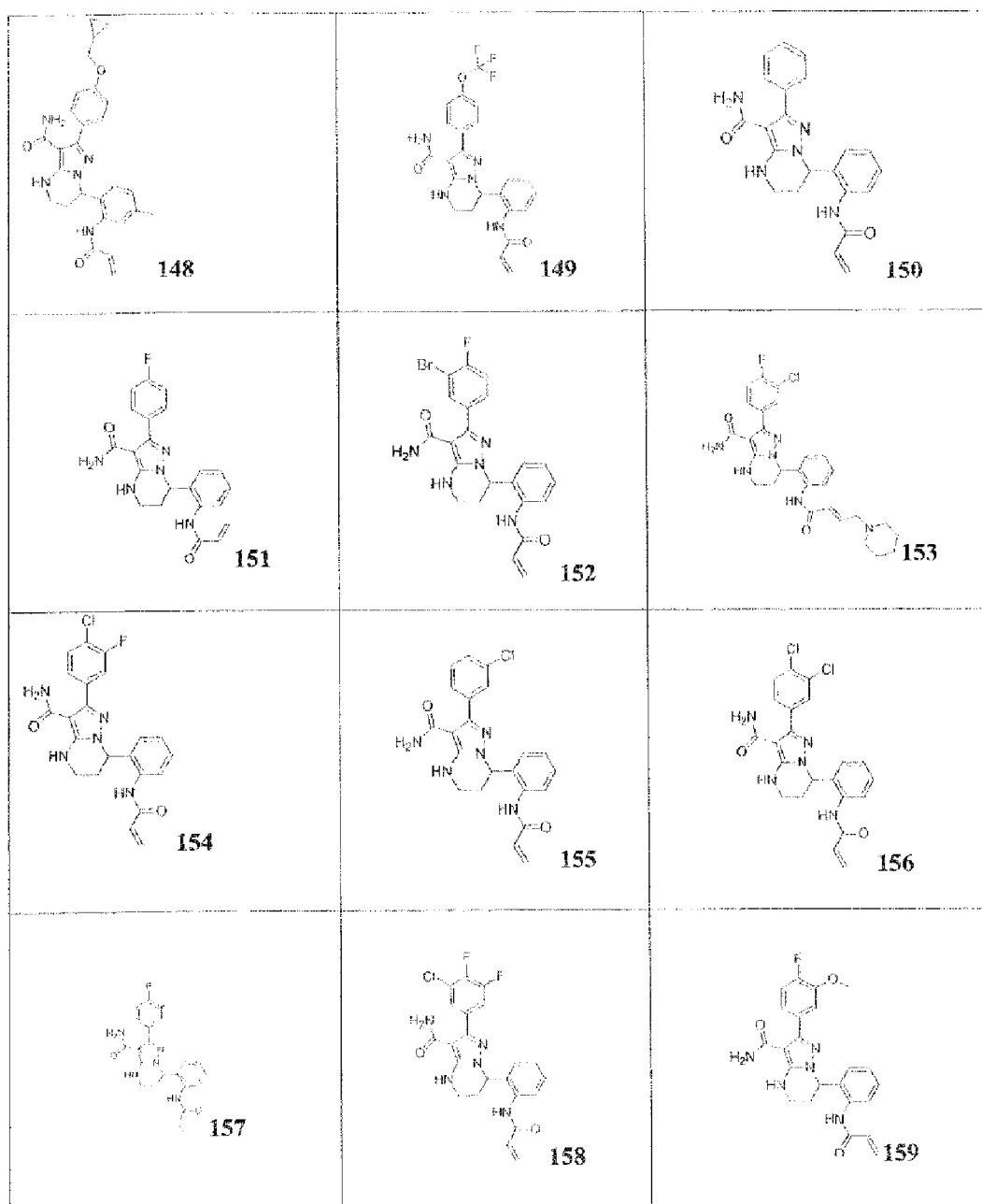


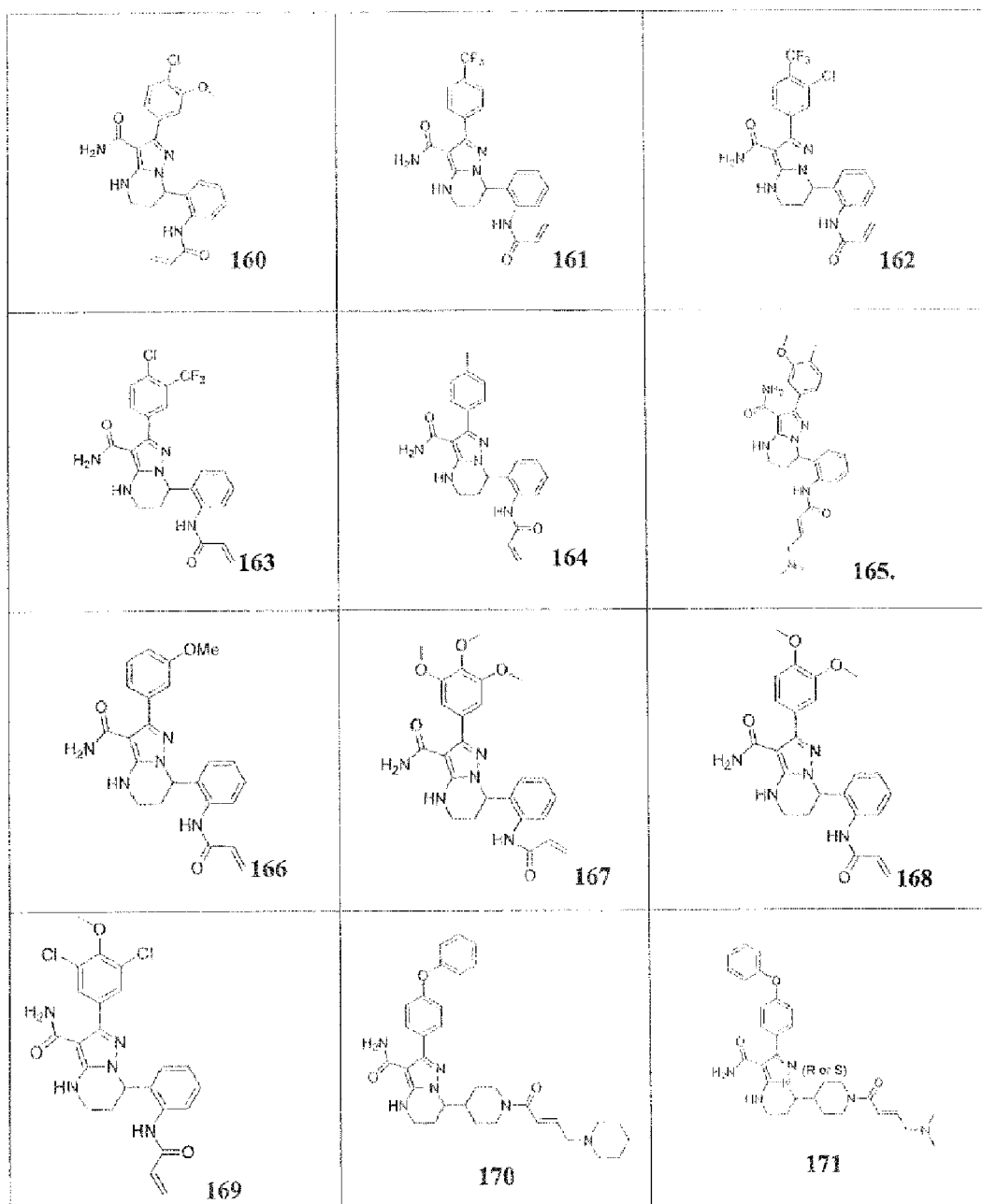


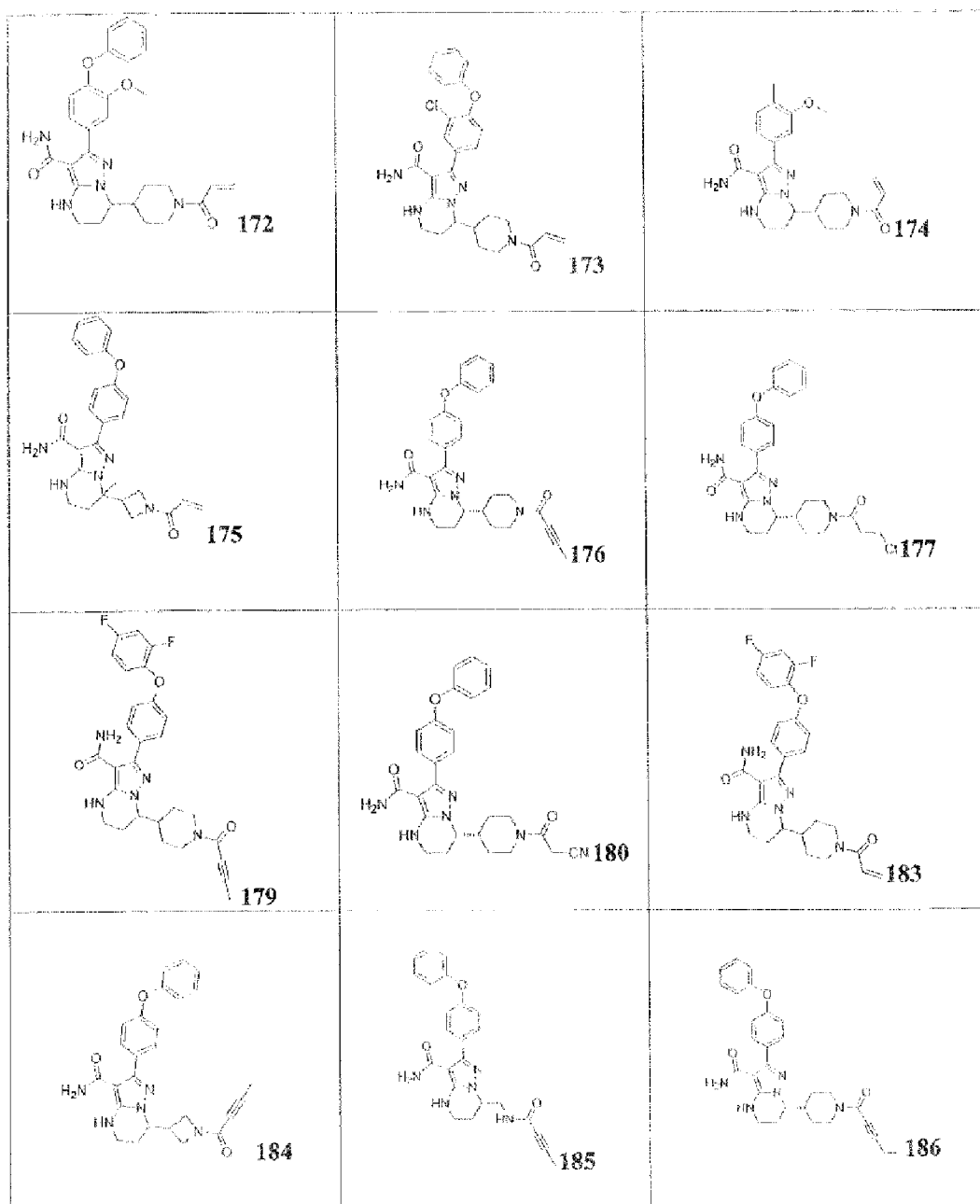


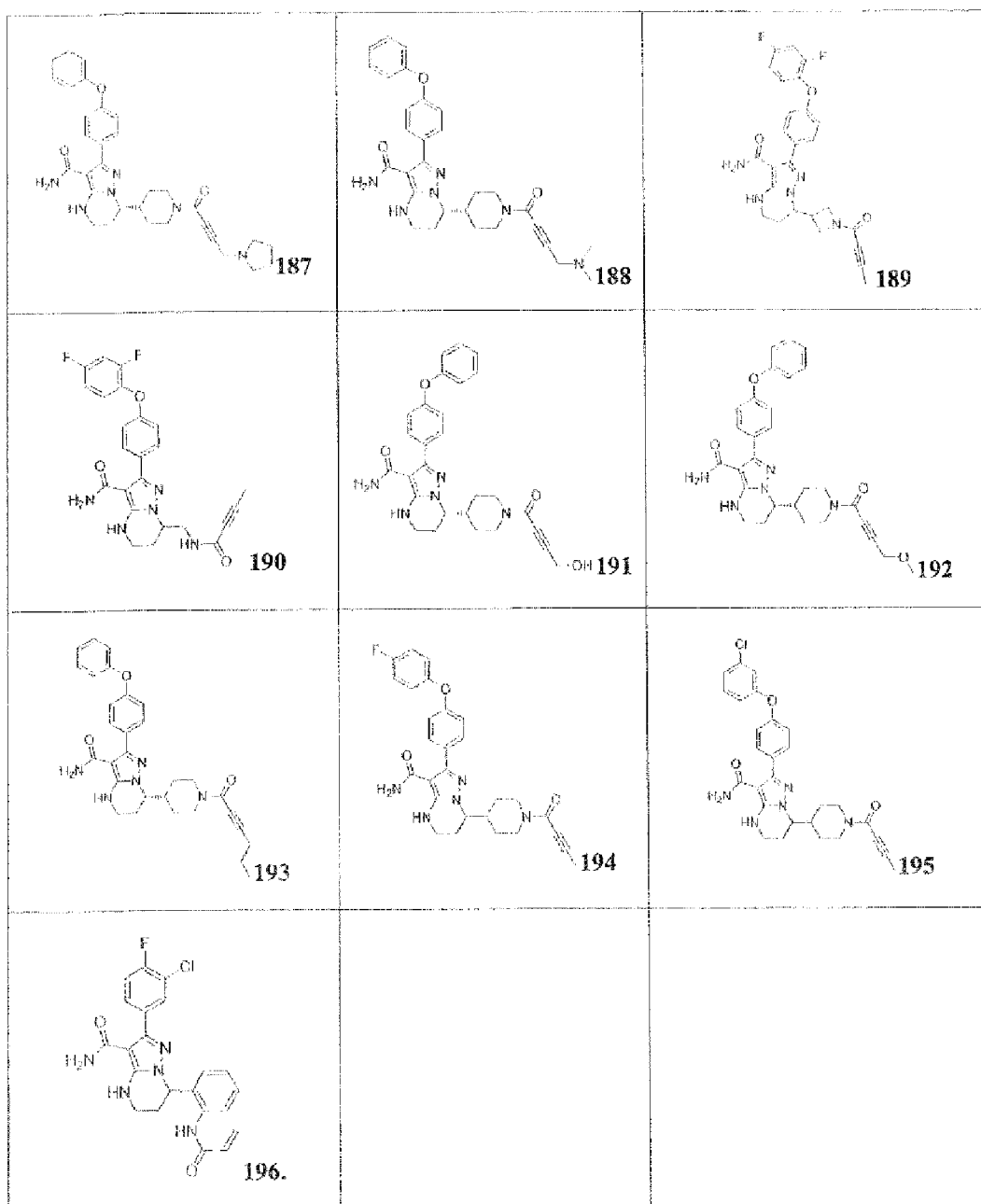
 128	 129	 130
 131	 132	 133
 133a (maksimum 1)	 133b (maksimum 2)	 134
 134a (maksimum 1)	 134b (maksimum 2)	 135



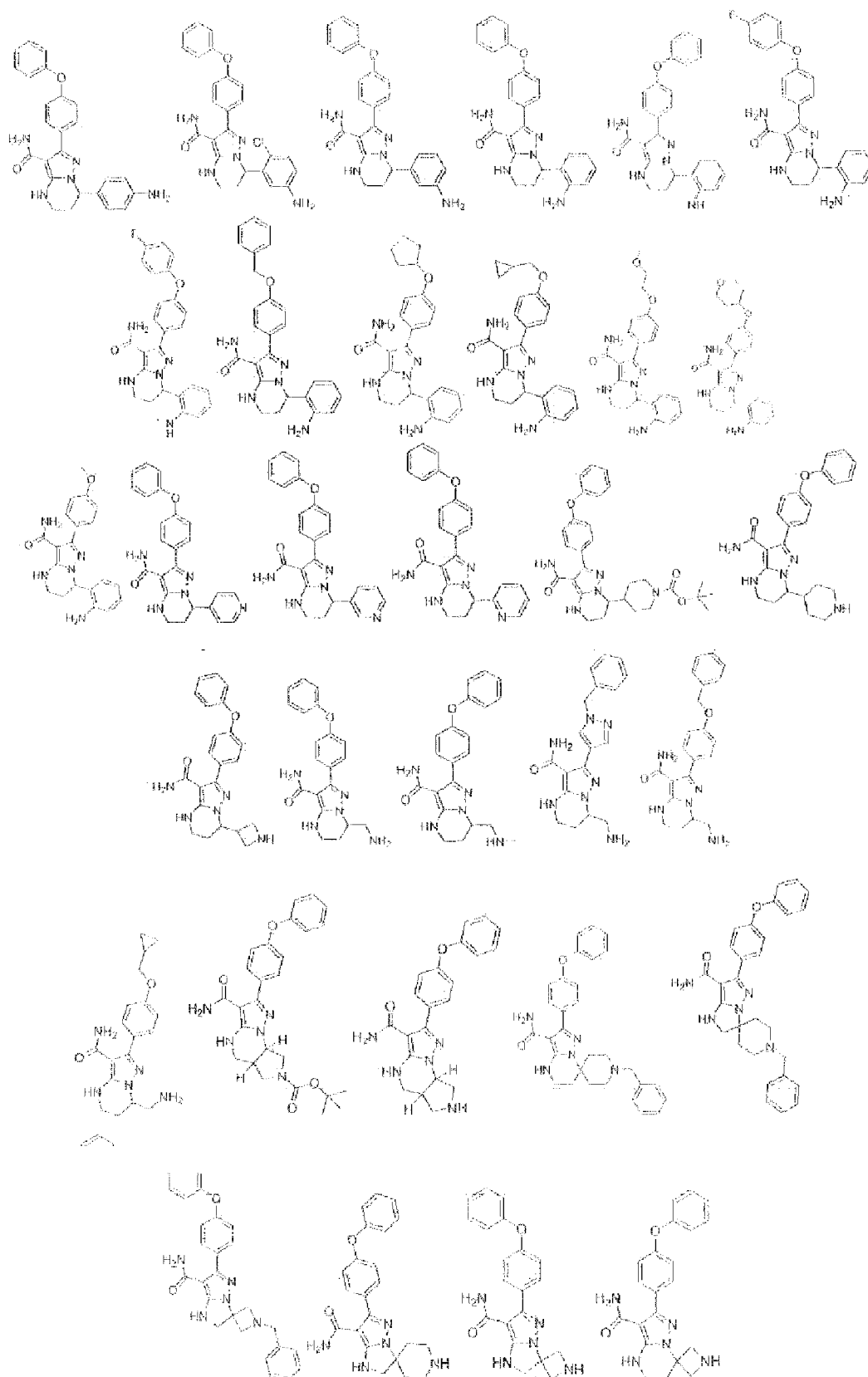






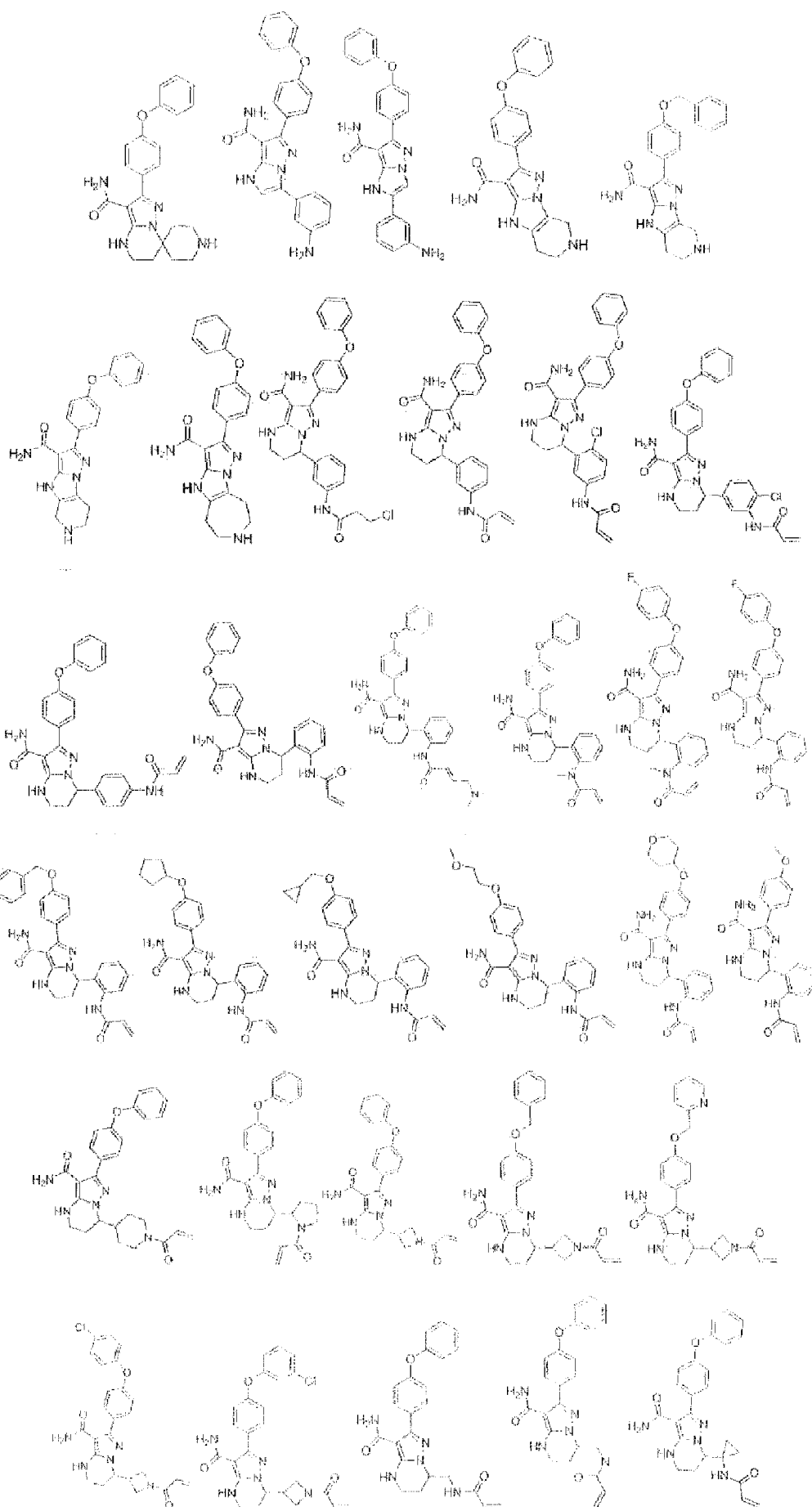


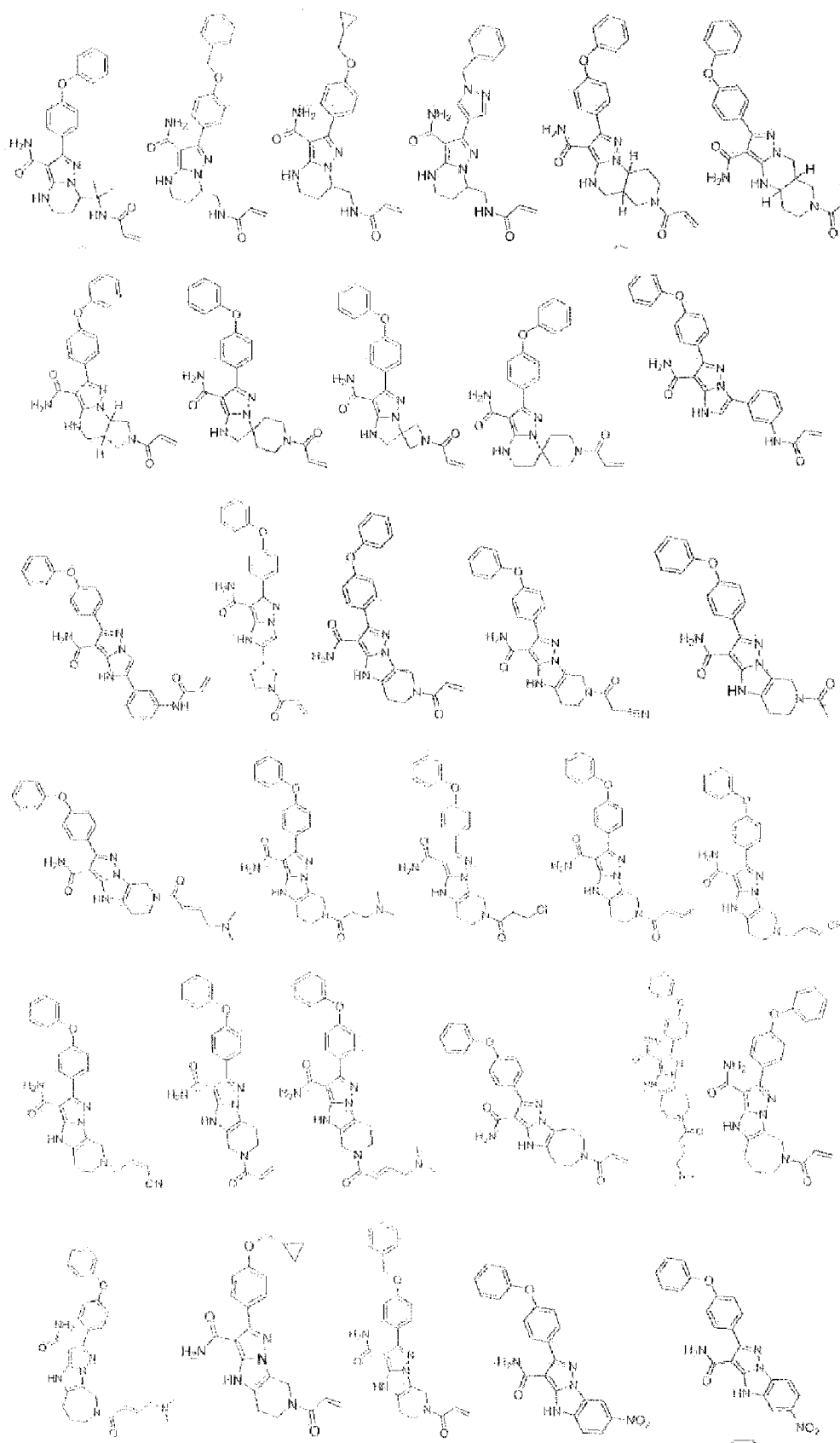
15. Spoj prema zahtjevu 1 odabran iz skupine koju čine sljedeći spojevi te njegovi stereoizomeri i njegove farmaceutski prikladne soli:



5

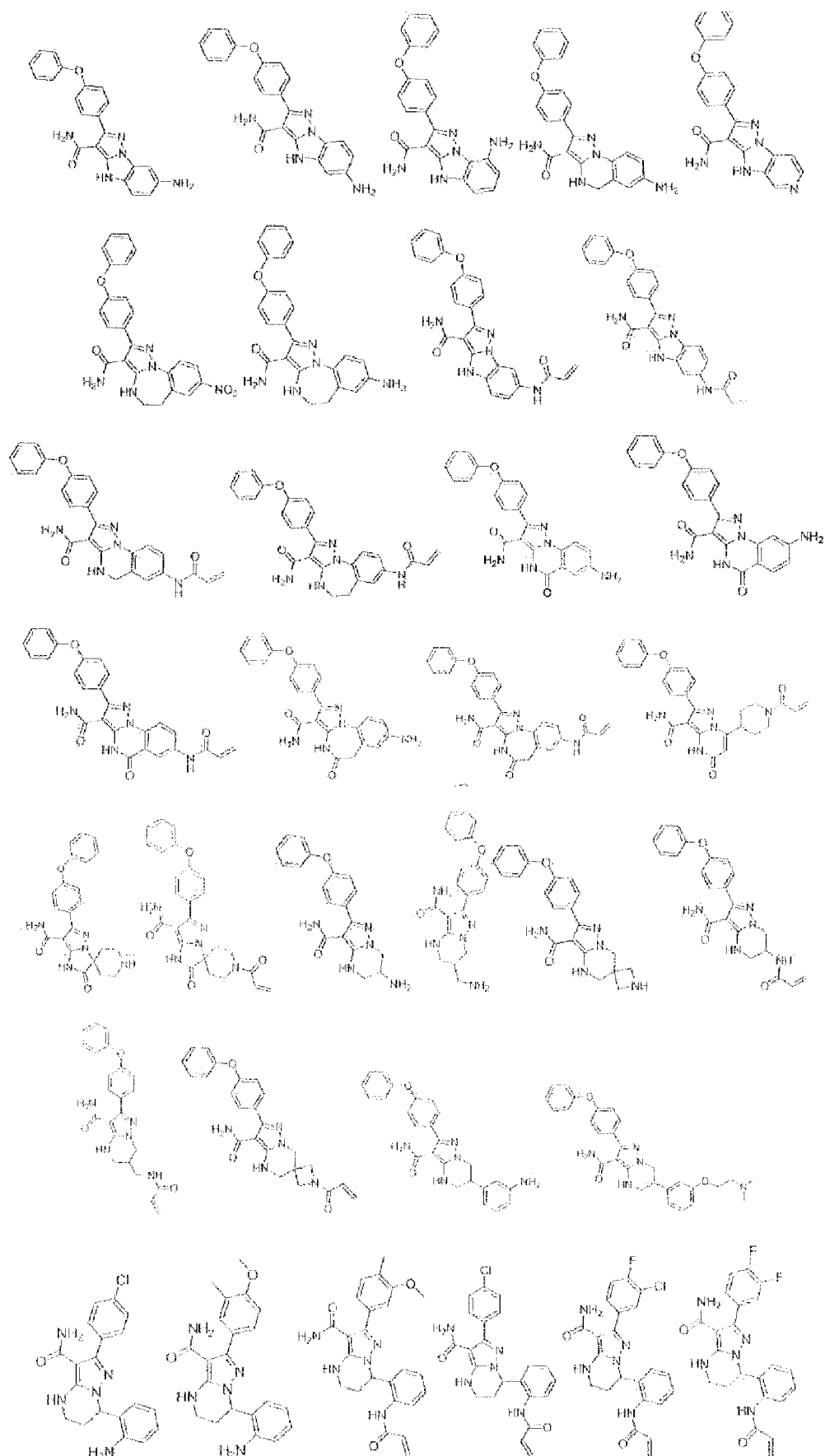
10

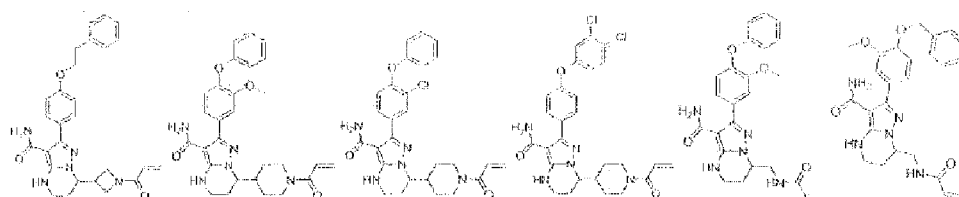
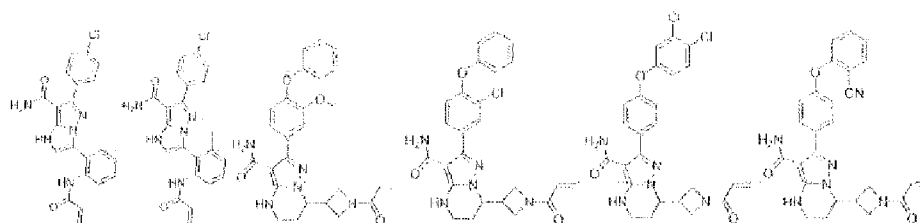
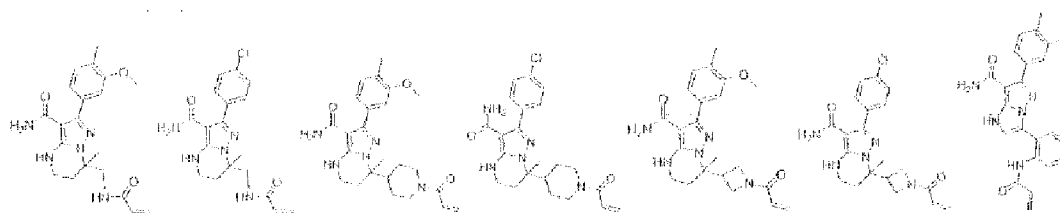
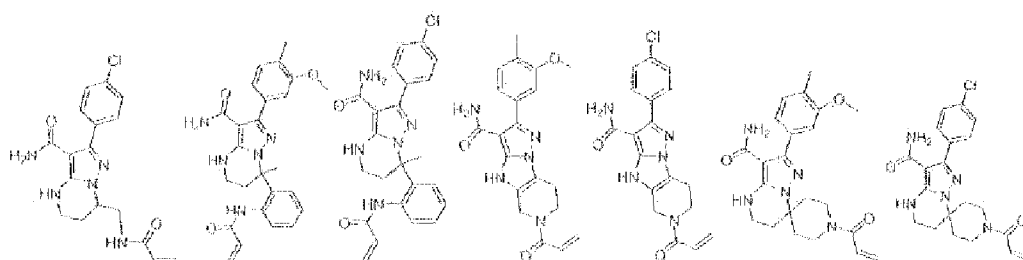
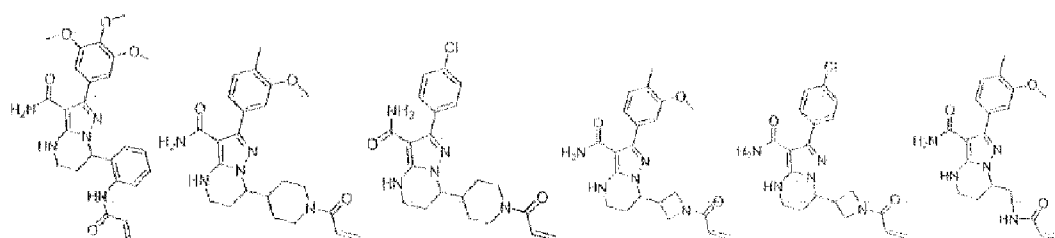
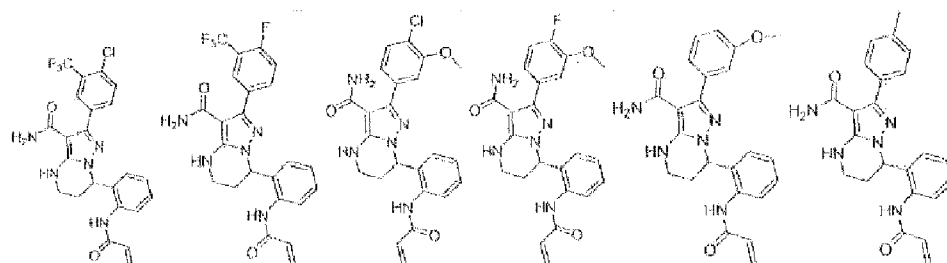
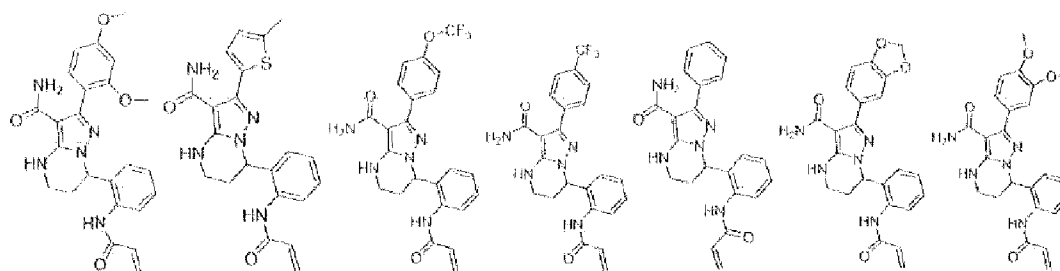


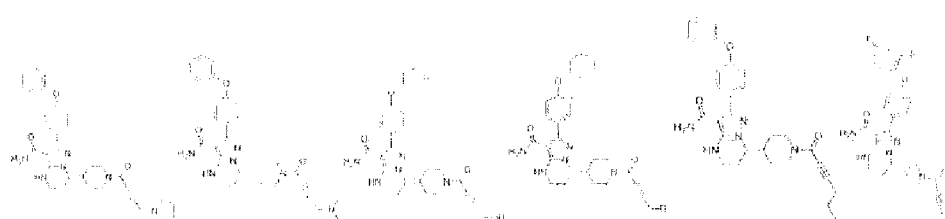
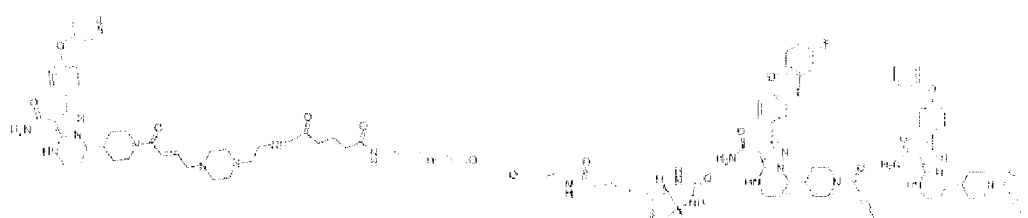
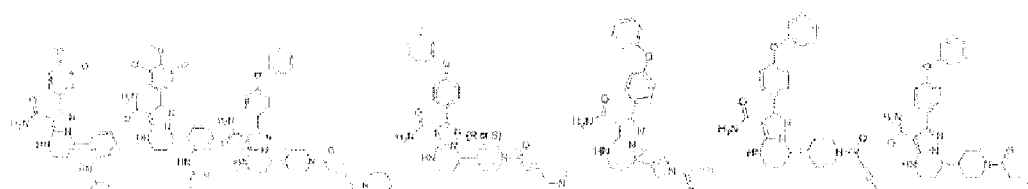
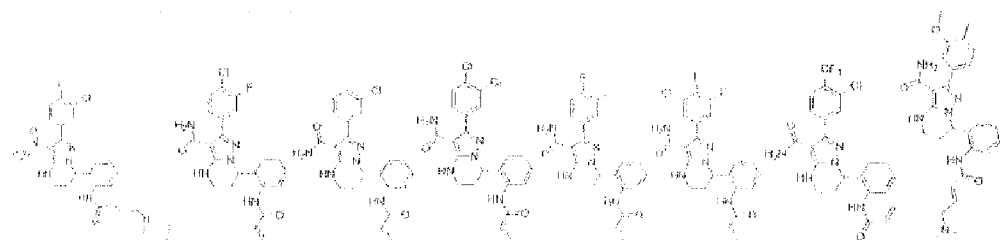
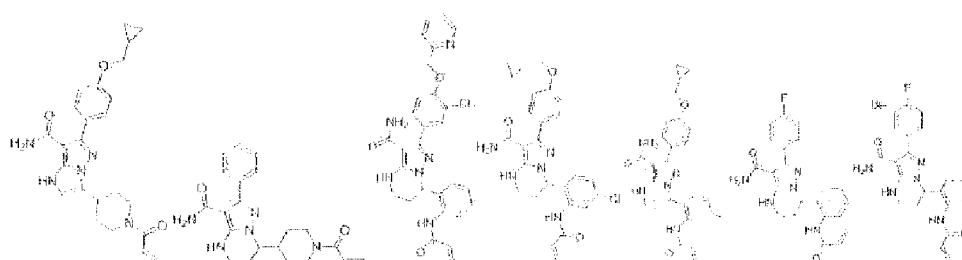
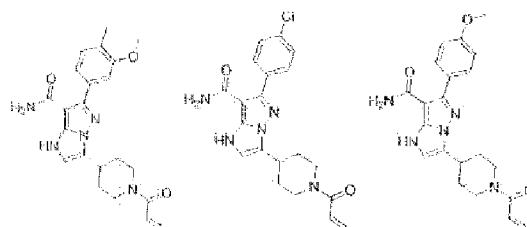
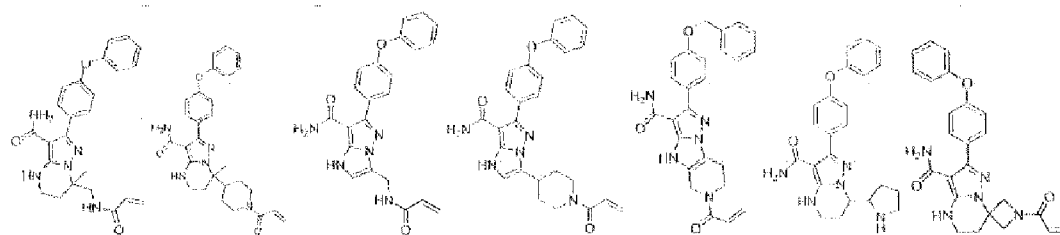


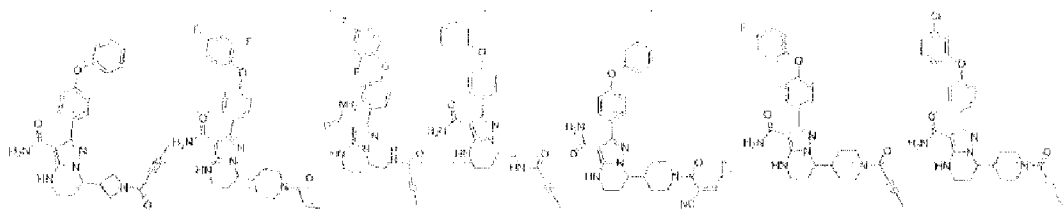
5

10









16. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15, čija inhibirajuća aktivnost Brutonove tirozin kinaze (Btk) odgovara IC₅₀ od 10 uM ili manje prema Btk kinaza testu.
- 5 17. Farmaceutski pripravak koji sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15 u jediničnom obliku te jedan ili više farmaceutski prikladnih nosača.
18. Kombinacija koja sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15 i drugačiju tvar terapijski aktivnu protiv autoimune i/ili upalne bolesti ili raka.
- 10 19. Spoj za uporabu u postupku liječenja bolesti povezane s neželjenom Btk aktivnosti, gdje postupka obuhvaća primjenu, osobi kojoj je to potrebno, učinkovite količine spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-15, njegov N-oksid ili prolijek, gdje je bolest alergijska bolest, autoimuna bolest, upalna bolest ili rak.
20. Spoj za uporabu prema zahtjevu 19 gdje je bolest proliferativni poremećaj B-stanica, odabran između kroničnog limfocitnog limfoma, ne-Hodgkinovog limfoma, difuznog B velikostaničnog limfoma, limfoma stanica rubne zone, folikularnog limfoma i kronične limfocitne leukemije.