

(19)



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

(10) **SI/EP 2861579 T1**

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201330997**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **09.05.2013**

C07D 401/00 C07D 403/00
C07D 213/00 A61K 31/00
A61P 35/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.05.2018

(96) Evropska patentna prijava:

09.05.2013 EP 13730652.8

(30) Prednostna pravica:

15.05.2012 US 201261647174 P;
15.03.2013 US 201361790967 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/171639, 21.11.2013

(86) Mednarodna patentna prijava:

09.05.2013 WO PCT/IB2013/053768

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2861579 B1, 21.02.2018

(72) Izumitelji: **DODD Stephanie Kay, Cambridge, Massachusetts 02139, US;**

FURET Pascal, 4002 Basel, CH;
GROTZFELD Robert Martin, 4056 Basel, CH;
JONES Darryl Brynley, 4056 Basel, CH;
MANLEY Paul, 4002 Basel, CH;
MARZINZIK Andreas, 4002 Basel, CH;
PELLE Xavier Francois Andre, 4056 Basel, CH;
SALEM Bahaa, 4002 Basel, CH;
SCHOEPFER Joseph, 4002 Basel, CH;
JAHNKE Wolfgang, 4002 Basel, CH

(73) Imetnik: **Novartis AG,**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **BENZAMIDNI DERIVATI ZA INHIBIRANJE AKTIVNOSTI ABL1, ABL2 IN BCR-ABL1**

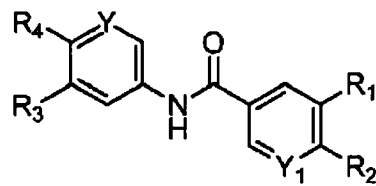
SI/EP 2861579 T1

EP 2861579 B1

Benzamidni derivati za inhibiranje aktivnosti ABL1, ABL2 in BCR-ABL1

Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo (I):



(I)

v kateri:

R_1 je pirazolil; kjer je pirazolil nesubstituiran ali substituiran z 1–2 skupinama

R_6 ;

R_2 je pirolidinil; kjer je pirolidinil substituiran z eno skupino R_7 ;

R_3 je izbran izmed vodika in halo;

R_4 je izbran izmed $-SF_5$ in $-Y_2-CF_2-Y_3$;

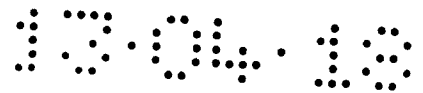
R_6 je vsakokrat, kadar se pojavi, neodvisno izbran izmed vodika, hidroksi, metila, metoksi, ciano, trifluorometila, hidroksi-metila, halo, amino, fluoro-etila, etila in ciklopropila;

R_7 je izbran izmed hidroksi, metila, halo, metoksi, hidroksi-metila, amino, metil-amino, amino-metila, trifluorometila, 2-hidroksipropan-2-ila, metil-karbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metilbutanoil)oksi, karboksi, metoksi-karbonila, fosfonoksi, ciano in amino-karbonila;

Y je izbran izmed CH in N;

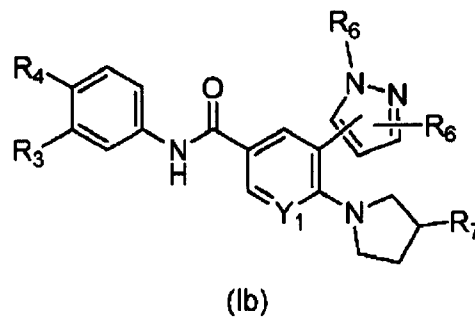
Y_1 je izbran izmed CH in N;

Y_2 je izbran izmed CF_2 , O in $S(O)_{0-2}$; in



Y_3 je izbran izmed vodika, kloro, fluoro, metila, difluorometila in trifluorometila; ali farmacevtsko sprejemljive soli le-te.

2. Spojina po zahtevku 1 s formulo (Ib):



v kateri:

R_3 je izbran izmed vodika in halo;

R_4 je izbran izmed $-SF_5$ in $-Y_2-CF_2-Y_3$;

R_6 je, kadar je vezan na dušik pirazolilnega obroča, izbran izmed vodika, metila, fluoro-etila, etila in ciklopropila; in R_6 je, kadar je vezan na atom ogljika pirazolilnega obroča, izbran izmed vodika, hidroksi, metila, metoksi, ciano, trifluorometila, hidroksi-metila, halo, amino, fluoro-etila, etila in ciklopropila;

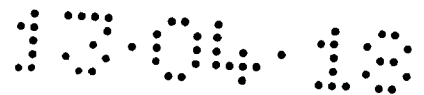
R_7 je izbran izmed hidroksi, metila, halo, metoksi, hidroksi-metila, amino, metil-amino, amino-metila, trifluorometila, 2-hidroksipropan-2-ila, metil-karbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metilbutanoil)oksi, karboksi metoksi-karbonila, fosfonooksi, ciano in aminokarbonila;

Y_1 je izbran izmed CH in N;

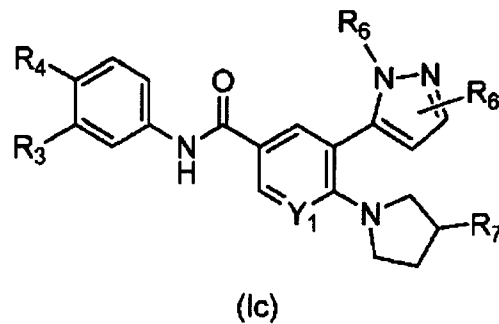
Y_2 je izbran izmed CF_2 , O in $S(O)_{0-2}$;

Y_3 je izbran izmed vodika, fluoro, kloro, metila, difluorometila in trifluorometila; ali farmacevtsko sprejemljive soli le-te.

3. Spojina po zahtevku 2 s formulo (Ic):



3



v kateri:

R_3 je izbran izmed vodika in halo;

R_4 je izbran izmed $-SF_5$ in $-Y_2-CF_2-Y_3$;

R_6 je, kadar je vezan na dušik pirazolilnega obroča, izbran izmed vodika, metila, fluoro-etila, etila in ciklopropila; in R_6 je, kadar je vezan na atom ogljika pirazolilnega obroča, izbran izmed vodika, hidroksi, metila, metoksi, ciano, trifluorometila, hidroksi-metila, halo, amino, fluoro-etila, etila in ciklopropila;

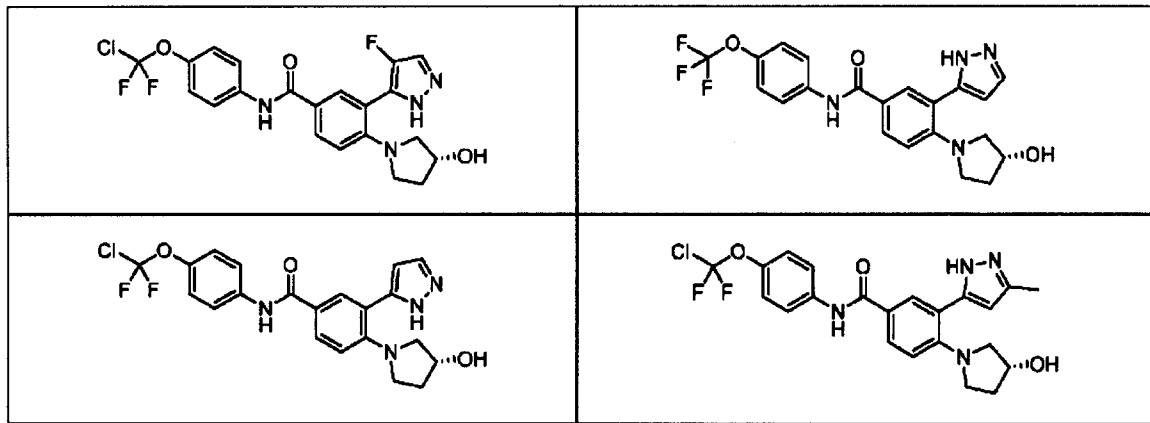
R_7 je izbran izmed hidroksi, metila, halo, metoksi, hidroksi-metila, amino, metil-amino, amino-metila, trifluorometila, 2-hidroksipropan-2-ila, metil-karbonil-amino, dimetil-amino, 2-amino-3-metilbutanoil)oksi, karboksi, metoksi-karbonila, fosfonooksi, ciano in amino-karbonila;

Y_1 je izbran izmed CH in N;

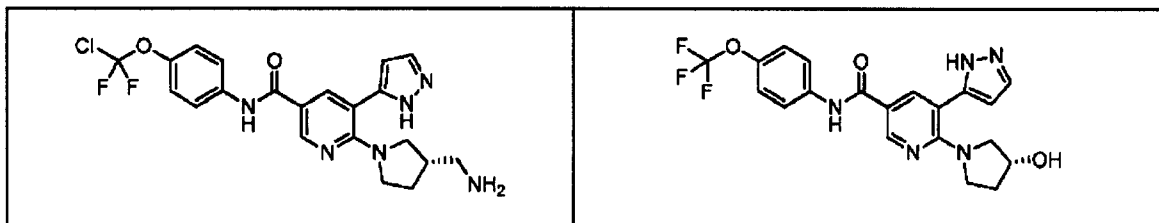
Y_2 je izbran izmed CF_2 , O in $S(O)_{0-2}$;

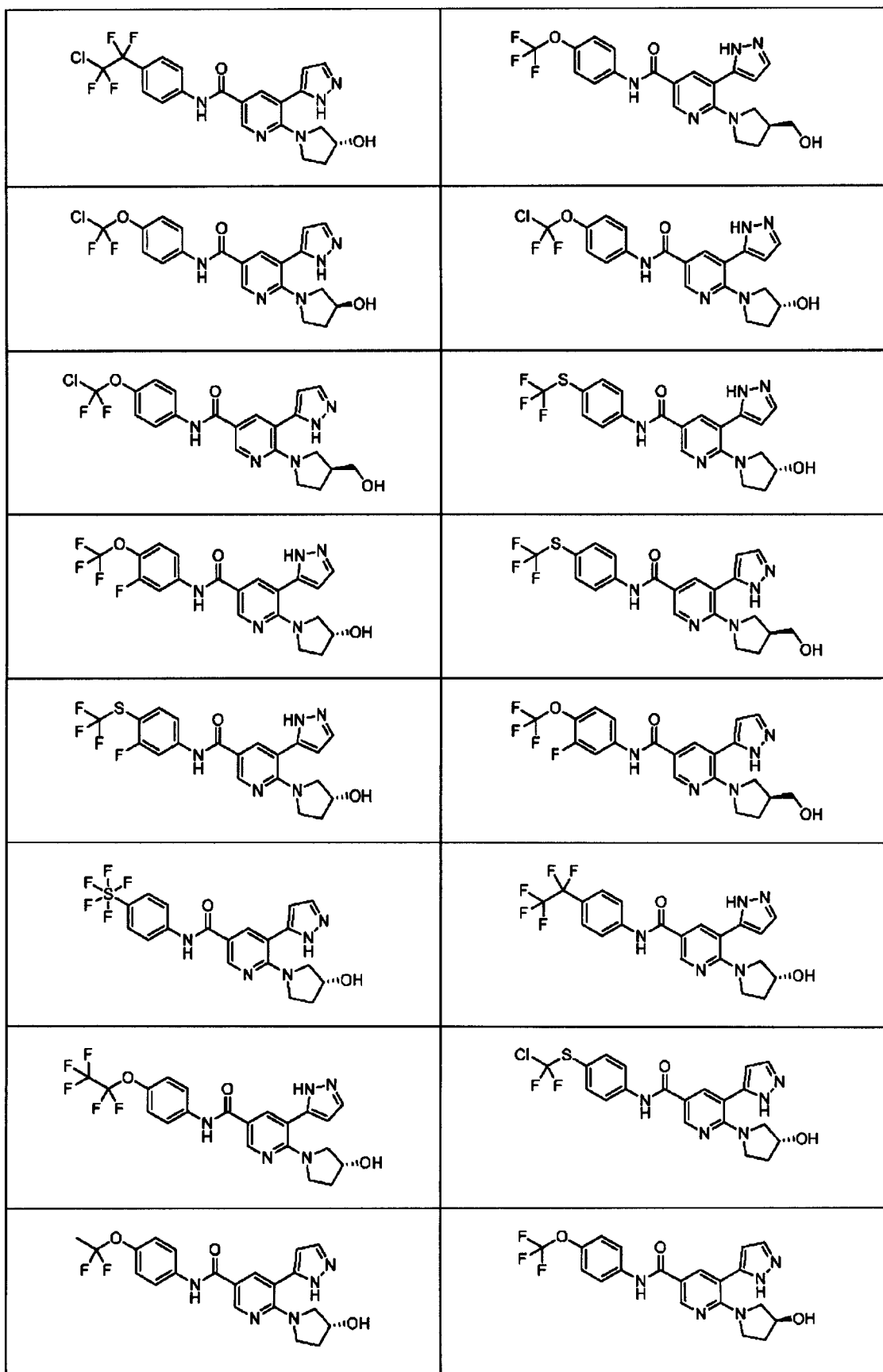
Y_3 je izbran izmed vodika, fluoro, kloro, metila, difluorometila in trifluorometila; ali farmacevtsko sprejemljive soli le-te.

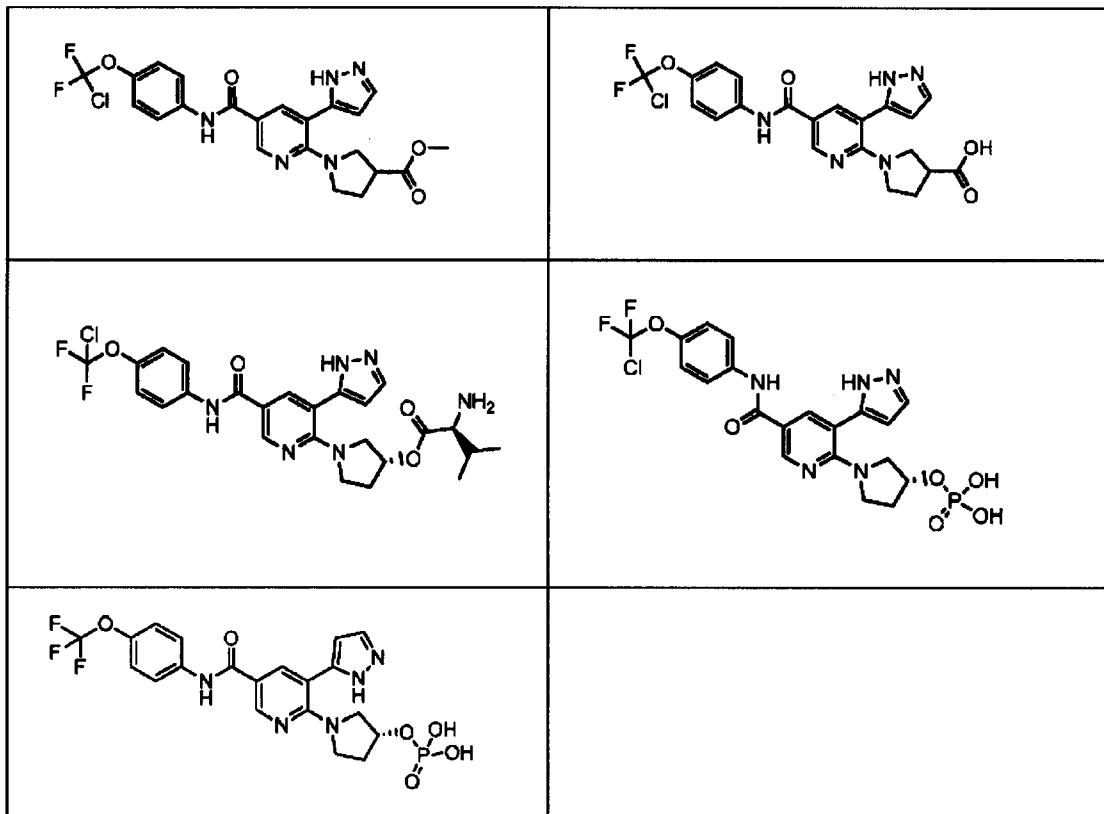
4. Spojina po zahtevku 3 ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te, izbrana izmed:



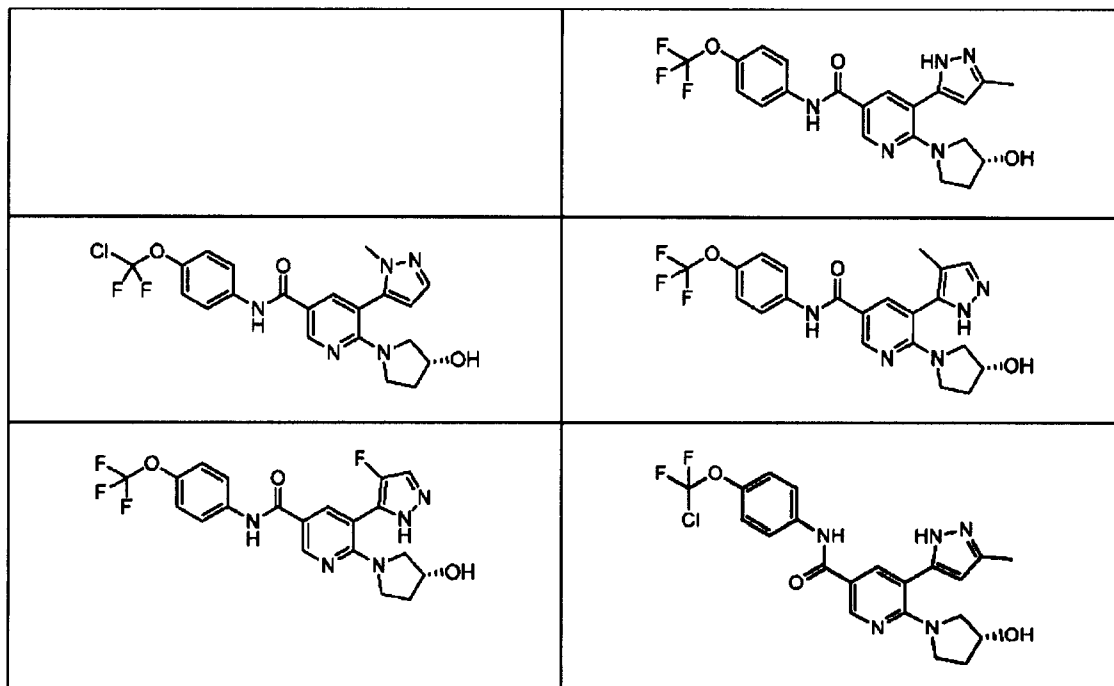
5. Spojina po zahtevku 3 ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te, izbrana izmed:

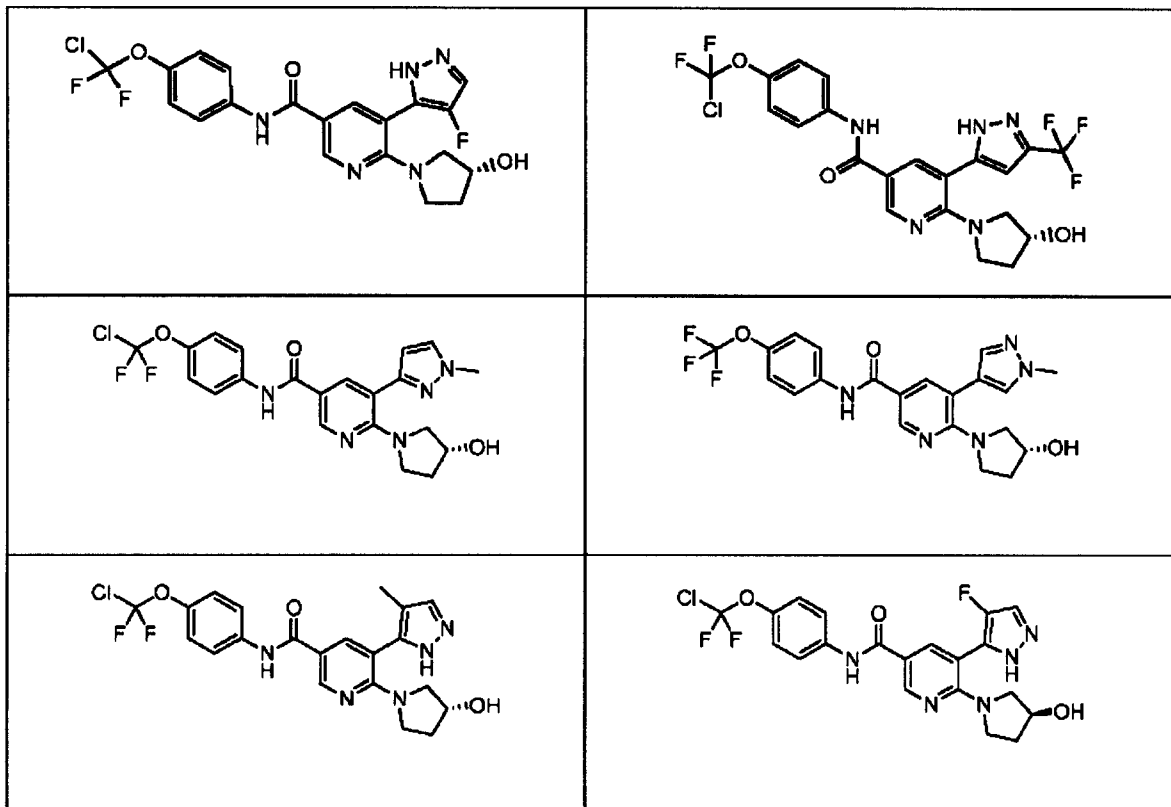




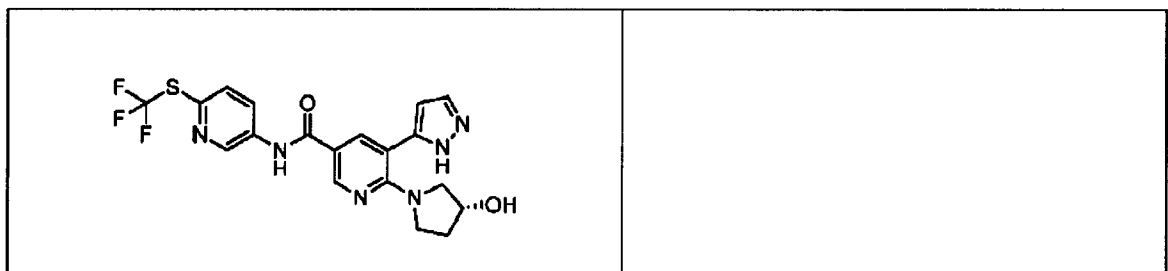


6. Spojina po zahtevku 3 ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te, izbrana izmed:

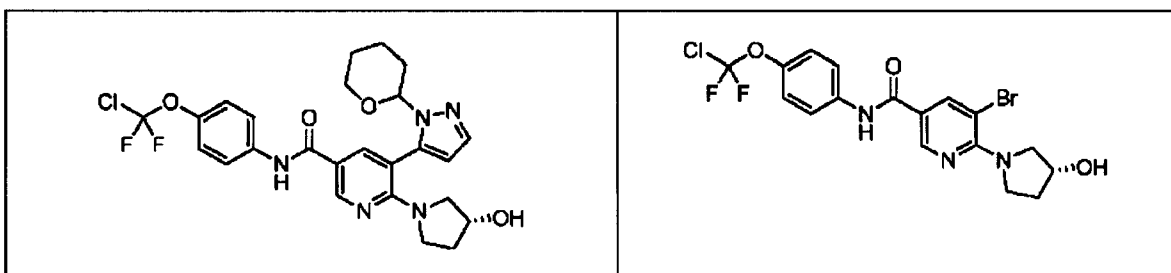


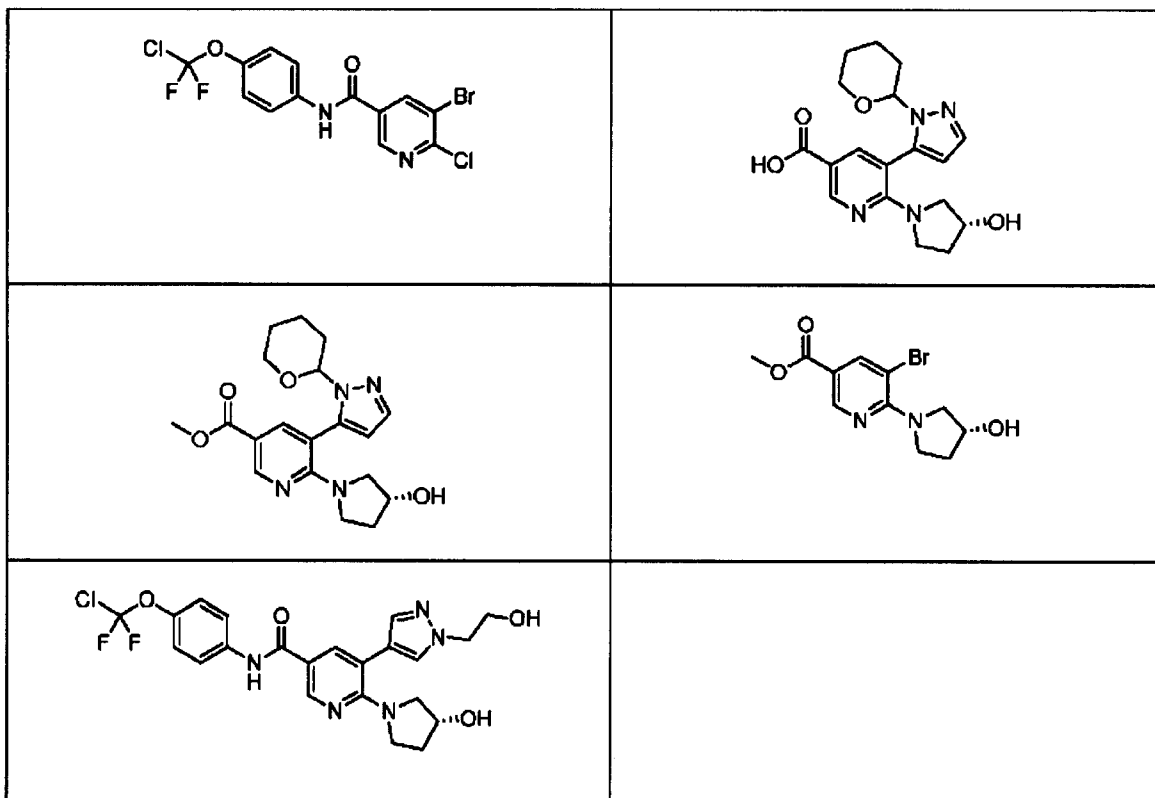


7. Spojina po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te, ki je:



8. Spojina, izbrana izmed:





9. Spojina po zahtevku 1, ki je (R)-N-(4-(klorodifluorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipiperolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nikotinamid ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-tega.

10. Farmacevtski sestavek, ki obsega amorfno disperzijo (R)-N-(4-(klorodifluorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipiperolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nikotinamida in 1–2 ekscipienta, izbrana izmed PVP VA64 in Pharmacoat 603.

11. Sestavek po zahtevku 10, kjer je delež Pharmacoat 603 v območju 30–45 %, delež PVP VA64 je v območju 30–45 % in delež (R)-N-(4-(klorodifluorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipiperolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nikotinamida je v območju 20–30 %.

12. Sestavek po zahtevku 11, kjer je delež Pharmacoat 603 37,5 %, delež PVP VA64 je 37,5 % in delež (R)-N-(4-(klorodifluorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipiperolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nikotinamida je 25 %.



13. Spojina s formulo (I) ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te po katerem koli od zahtevkov 1–9 za uporabo pri zdravljenju raka.

14. Spojina s formulo (I) ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te za uporabo po zahtevku 13, kjer je rak levkemija, izbrana izmed kronične mieloične levkemije in akutne limfoblastne levkemije.

15. Spojina s formulo (I) ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te za uporabo po zahtevku 13 ali 14 skupaj z dodatno spojino, izbrano izmed imatiniba, nilotiniba, dasatiniba, bosutiniba, ponatiniba in bafetiniba.

16. Spojina s formulo (I) ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te za uporabo po zahtevku 15 pri zaporednem ali sočasnem dajanju z dodatno spojino, kjer je dodatna spojina nilotinib.

17. Spojina s formulo (I) ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-te za uporabo po katerem koli od zahtevkov 13–16, kjer je spojina (R)-N-(4-(klorodifluorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il)nikotinamid ali farmacevtsko sprejemljiva sol le-tega.

18. Farmacevtski sestavek, ki obsega spojino ali farmacevtsko sprejemljivo sol le-te po katerem koli od zahtevkov 1–9 skupaj z enim ali več farmacevtsko sprejemljivimi nosilci.