



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20192224 T1

HR P20192224 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.03.2020.

(21) Broj predmeta: P20192224T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.12.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2015055951
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.08.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15750138.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.08.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016020864
Datum međunarodne objave: 11.02.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3177608 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.06.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3177608 B1
Datum objave europskog patenta: 18.09.2019.

(31) Broj prve prijave: 201462033679 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.08.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
Michael Joseph Luzzio, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.,
250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Julien Papillon, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 250
Technology Square, Cambridge, MA 02139, US
Michael Scott Visser, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.,
250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02131, US

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

FORINPRO d.o.o., 10000 Zagreb, HR

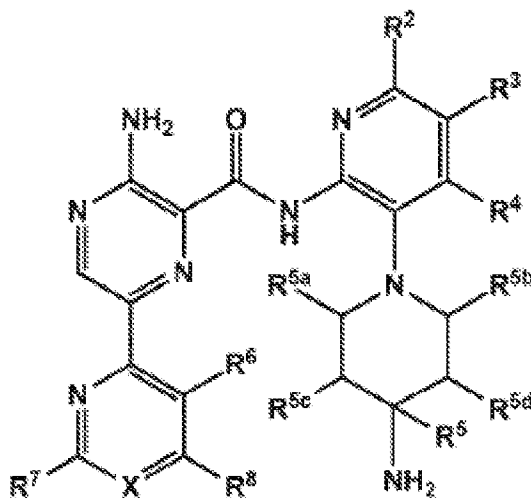
(54) Naziv izuma:

INHIBITORI PROTEINSKE KINAZE C I METODE ZA NJIHOVU PRIMJENU

HR P20192224 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule II



(II)

- 5 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačeno time, što:
 X je N ili CR;
 R, R², R³ i R⁴ su svaki zasebno H, ²H, halo, hidroksil (-OH), C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkil ili C₁₋₃ alkil, pri čemu je spomenuti C₁₋₃ alkil opcionalno supstituiran s hidroksilom, halo, C₁₋₃ alkoksijem ili C₁₋₃ haloalkoksijem;
 R⁵ je zasebno H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, C₁₋₃ alkil, pri čemu je spomenuti C₁₋₃ alkil opcionalno
 10 supstituiran s F, OH, C₁₋₃ alkoksijem ili C₁₋₃ haloalkoksijem;
 R^{5a} i R^{5b} su svaki zasebno H, ²H, C₁₋₃ alkil, pri čemu je spomenuti C₁₋₃ alkil opcionalno supstituiran s F, OH ili C₁₋₃ alkoksijem ili su R^{5a} i R^{5b} spojeni zajedno kako bi formirali metilensku ili etilensku prenosnu grupu;
 R^{5c} i R^{5d} su svaki zasebno H, ²H, F, -OH, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ alkil, pri čemu je spomenuti C₁₋₃ alkil opcionalno
 15 supstituiran s F, OH ili C₁₋₃ alkoksijem ili su R^{5c} i R^{5d} spojeni zajedno kako bi formirali metilensku, etilensku ili ili -CH₂O- prenosnu grupu;
 R⁶, R⁷ i R⁸ su svaki zasebno odabrani iz H, ²H, halo, C₁₋₃ alkila, C₁₋₃ haloalkila, C₁₋₃ haloalkoksija, C₃₋₇ cikloalkila i heterociklila s 4 do 7 članova koji ima 1 do 3 heteroatoma odabrana iz N, O i S, pri čemu je spomenuti C₁₋₃ alkil
 20 opcionalno supstituiran s F, OH, C₁₋₃ alkoksijem ili C₁₋₃ haloalkoksijem; ili
 naznačeno time, što R⁶ i R⁸ opcionalno formira djelomično zasićeni karbociklični prsten ili heterobiklični prsten s heteroarilnim prstenom, pri čemu je spomenuti karbociklični prsten ili heterobiklični prsten opcionalno
 25 supstituiran s 1 do 3 grupe odabrane iz: ²H, halo, C₁₋₃ haloalkila, C₁₋₃ alkoksija, C₁₋₃ haloalkoksija, C₃₋₇ cikloalkila i heterociklila s 4 do 7 članova koji ima 1 do 3 heteroatoma odabrana iz N, O i S.
2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačeno time, što X je N, a R², R³ i R⁴ su svaki zasebno H ili halo.
 - 25 3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačeno time, što X je CR, a R², R³, R⁴ i R⁸ su svaki zasebno H ili halo.
 4. Spoj prema patentnom zahtjevu 3 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačeno time, što su R⁶ i R⁷ svaki zasebno odabrani iz H, halo, C₁₋₃ haloalkila, C₁₋₃ haloalkoksija, C₃₋₇ cikloalkila, morfolino, piperidina i piperazina.
 - 30 5. Spoj prema patentnom zahtjevu 4 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačeno time, što R⁵ je -H, ²H ili CH₃; a R^{5a} i R^{5b} su svaki H, a R^{5c} i R^{5d} su svaki H.
 6. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 koji je odbran iz sljedećih:
 - 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 35 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 40 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoksi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-kloropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoksipiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoksietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

(+)-3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoksi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-kloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoksipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoksi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroksimetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid; i

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoksimetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

7. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 koji je odabran iz sljedećih:

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoksi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoksi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid; i

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroksietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

8. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 koji je odabran iz sljedećih:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

i

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoksi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 8 koji je odabran iz sljedećih:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid; i

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid,

ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

10. Spoj prema patentnom zahtjevu 8 koji je 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-karboksamid,

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 10 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu soli farmaceutski prihvatljiv nosač ili ekscipijens.

12. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 10 za primjenu u liječenju raka.

13. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol za primjenu prema patentnom zahtjevu 12, naznačeno time, što je rak odabran iz melanoma, uvealnog melanoma, limfoma, difuznog limfoma velikih B stanica i rakova otpornih na ibrutinib.

14. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 10 za primjenu u liječenju imunoloških poremećaja odabranih iz autoimunih oboljenja, alergijske reakcije i odbacivanja transplantacija tkiva.

15. Spoj ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 10 u kombinaciji s drugim sredstvom protiv raka.