



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220472 T1

HR P20220472 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 27.05.2022.

(21) Broj predmeta: P20220472T

(22) Datum podnošenja : 09.07.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/ES2018070491
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.07.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18789777.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.07.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019012172
Datum međunarodne objave: 17.01.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3653620 A1
Datum objave europske prijave patenta: 20.05.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3653620 B1
Datum objave europskog patenta: 02.02.2022.

(31) Broj prve prijave: 17382447

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.07.2017.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

MEDIBIOFARMA, S.L., Plaza CEIN, Polígono Industrial Mocholí. Nave B-2, 31110 Noaín, Navarra, ES

(72) Izumitelji:

Julio Castro Palomino Laria, PALOBIOFARMA S.L., Tecnocampus Mataró, 3 Avenida Ernest Lluch 32, Planta 4 Oficina 01, E-08302 Mataró (Barcelona), ES

Juan Camacho Gómez, PALOBIOFARMA S.L., Tecnocampus Mataró, 3 Avenida Ernest Lluch 32, Planta 4 Oficina 01, E-08302 Mataró (Barcelona), ES

Rodolfo Rodríguez Iglesias, MEDIBIOFARMA S.L., Plaza CEIN, Polígono Industrial Mocholí. Nave B-2, E-31110 Noaín (Navarra), ES

(74) Zastupnik:

Graste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

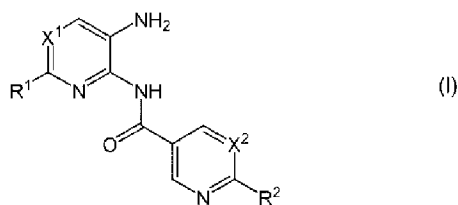
(54) Naziv izuma:

NOVI DERIVATI HETEROARILAMIDA KAO SELEKTIVNI INHIBITORI HISTONSKIH DEACETILAZA 1 I 2 (HDAC1-2)

HR P20220472 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule (I):



naznačen time što:

- X^1 i X^2 neovisno predstavljaju skupinu koju se bira između -CH i N;
- R^1 predstavlja:
 - a) fenilnu skupinu, koja može biti supstituirana s jednim ili više supstituenata koje se bira iz skupine koju čine atom halogena, nerazgranata ili razgranata C_1 - C_4 halogenalkilna skupina, te nerazgranati ili razgranati alkoksi,
 - b) pet- ili šesteročlani heteroarilni prsten, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira iz skupine koju čine atom halogena, nerazgranati ili razgranati C_1 - C_4 alkoksi, skupina cijano, nerazgranati ili razgranati C_1 - C_4 halogenalkil, nerazgranati ili razgranati C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, C_3 - C_6 cikloalkoksi i C_5 - C_6 heterociklički prsten, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma halogena;
- R^2 predstavlja skupinu koju se bira između:
 - a) skupina - $N(R^3)(R^4)$, gdje:
 - 1) R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojem su vezani tvore pet- ili šesteročlani zasićeni heterocikl, koji može sadržavati dodatni heteroatom kao dio prstena kojeg se bira između N i O, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom ili skupinom - $N(R^5)(R^6)$, gdje R^5 i R^6 zajedno s atomom dušika na kojem su vezani tvore pet- ili šesteročlani zasićeni heterocikl, koji može sadržavati dodatni heteroatom kao dio prstena kojeg se bira između N i O, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom, ili
 - 2) R^3 i R^4 neovisno predstavljaju skupinu koju se bira između atoma vodika, C_3 - C_6 cikloalkilne skupine i nerazgranati ili razgranati C_1 - C_3 alkil, koji može biti supstituiran s pet- ili šesteročlani heterocikl, koji sadrži jedan ili dva heteroatoma kao dio prstena koje se bira između N i O, koji može biti supstituiran s nerazgranati ili razgranati C_1 - C_3 alkilna skupina,
 - b) fenilni prsten, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira između atoma halogena i skupine cijano,
 - c) C_3 - C_6 cikloalkil, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira između nerazgranate ili razgranate C_1 - C_3 alkilne i skupine hidroksi,
 - d) C_5 - C_6 heteroaril, koji može biti supstituiran skupinom koju se bira između atoma halogena, nerazgranate ili razgranate C_1 - C_3 alkilne i nerazgranate ili razgranate C_1 - C_4 alkoksi i skupine - $N(R^5)(R^6)$, gdje R^5 i R^6 zajedno s atomom dušika na kojem su vezani tvore pet- ili šesteročlani zasićeni prsten koji može sadržavati dodatni heteroatom kojeg se bira između N i O kao dio prstena, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom,
 - e) atom vodika,

i njegove farmaceutski prihvatljive soli.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što su X^1 i X^2 skupine -CH.
3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time** što R^1 predstavlja fenilnu skupinu, koja može biti supstituirana s jednim ili više atoma halogena.
4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što R^2 predstavlja skupinu - $N(R^3)(R^4)$, gdje R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojem su vezani tvore pet- ili šesteročlani zasićeni heterocikl, koji može sadržavati dodatni heteroatom kojeg se bira između N i O kao dio prstena, gdje navedeni heterocikl može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom ili skupinom - $N(R^5)(R^6)$.
5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačen time** što R^2 predstavlja piperazinični, piperidinični ili morfolinični prsten, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom ili skupinom - $N(R^5)(R^6)$.
6. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1, 2, 4 i 5, **naznačen time** što R^1 predstavlja pet- ili šesteročlani heteroarilni prsten, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira iz skupine koju čine skupina cijano, atom halogena i nerazgranati ili razgranati C_1 - C_4 halogenalkil.
7. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što R^2 predstavlja skupinu - $N(R^3)(R^4)$, gdje R^3 i R^4 neovisno predstavljaju skupinu koju se bira između atoma vodika, C_3 - C_6 cikloalkilne skupine i C_1 - C_3 alkila, nerazgranatog ili razgranatog, koji može biti supstituiran s 5 ili 6-eročlanim zasićenim heterociklom, koji sadrži jedan ili dva N atoma, gdje navedeni heterocikl može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom, osobito gdje R^2 predstavlja skupinu - $N(R^3)(R^4)$, gdje R^3 predstavlja nerazgranati C_1 - C_3 alkil, supstituiran s 5 ili 6-eročlanim zasićenim heterociklom, koji sadrži jedan ili dva N atoma, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom; i R^4 je atom vodika.

8. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što R^2 predstavlja fenilni prsten, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira između atoma halogena i skupine cijano.
9. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što R^2 predstavlja C_5 - C_6 heteroaril, koji može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata koje se bira između atoma halogena i skupine cijano.
- 5 10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što su X^1 i X^2 skupine $-CH$, R^1 predstavlja fenilnu skupinu, koja može biti supstituirana s jednim ili više atoma halogena, a R^2 predstavlja skupinu $-N(R^3)(R^4)$, gdje R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojeg su vezani tvore 6-člani heterocikl, koji može sadržavati heteroatom kojeg se bira između N i O, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom ili skupinom $-N(R^5)(R^6)$.
- 10 11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time** što R^2 predstavlja piperazinski prsten, koji može biti supstituiran s C_1 - C_3 alkilnom skupinom.
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je bilo koji od:
- N*-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)nikotinamida
15 *N*-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-6-morfolinonikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-morfolinonikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-(4-metoksifenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
N-(5-amino-[2,4'-bipiridin]-6-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
20 *N*-(3-amino-6-(3,4-difluorfenil)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidin-5-karboksamida
25 *N*-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-fenilpiridin-2-il)-2-(ciklopropilamino)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-2-(ciklopropilamino)pirimidin-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-fenilnikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-(4-fluorfenil)nikotinamida
30 *N*-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-[2,4'-bipiridin]-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-5-karboksamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-(3-cijanofenil)nikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-ciklopropilnikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-ciklopentilnikotinamida
35 *N*-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-(piperazin-1-il)nikotinamida
N-(5-amino-2-(4-fluorfenil)pirimidin-4-il)-6-(piperazin-1-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nikotinamida
N-(5-amino-2-(4-fluorfenil)pirimidin-4-il)-6-(4-aminopiperidin-1-il)nikotinamida
N-(3-amino-6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nikotinamida
40 *N*-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)nikotinamida
N-(3-amino-6-(4-fluorfenil)piridin-2-il)-6-((2-(piridin-3-il)etil)amino)nikotinamida.
13. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju bolesti ili patološkog stanja, gdje se bolesti ili patološko stanje bira iz skupine koju čine rak, kojeg se osobito bira iz skupine koju čine rak debelog crijeva, pluća, dojke, središnjeg živčanog sustava, poput meningeoma, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, glioma, astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, ganglioglioma, neurilemoma (švanoma), te kraniofaringeoma, rak vrata maternice, adenokarcinom gušterače, hepatocelularni karcinom, rak želuca, rak tkiva i zloćudni tumori T-stanica koje se bira između akutna mijeloidna leukemija, akutna limfoblastična leukemija, kutani limfom T-stanica, periferni limfom T-stanica, limfom B-stanica i multipli mijelom; neurodegenerativne bolesti koje se osobito bira između Alzheimerove bolesti, posttraumatskog stresnog poremećaja ili ovisnosti o lijekovima/narkoticima, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, toksičnosti amiloida- β ($A\beta$), Friedreichove ataksije, miotonične distrofije, spinalne mišićne atrofije, sindroma lomljivog kromosoma X, spinocerebelarne ataksije, Kennedyjeve bolesti, amiotrofne lateralna skleroze, Niemann-Pickove bolesti, Pitt-Hopkinsovog sindroma, spinalne i bulbarne mišićne atrofije; zarazne bolesti; upalne bolesti; zatajenje srca i srčana hipertrofija; dijabetes; policistična bolest bubrega, bolest srpastih stanica i β -talasemija.
- 55 14. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, farmaceutski prihvatljivi razrjeđivač ili nosač i izborno terapijski djelotvornu količinu jednog ili više dodatnih terapijskih sredstava koja se bira iz skupine koju čine kemoterapijska sredstva, protuupalna sredstva, steroidi, imunosupresivi, te terapijska protutijela.
15. Kombinacijski proizvod, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12 i u najmanju ruku terapijsko sredstvo kojeg se bira iz skupine koju čine kemoterapijska sredstva, protuupalna sredstva, steroidi, imunosupresivi, imunoterapijska sredstva, terapijska protutijela i adenozijski antagonisti, osobito oni koje se bira iz skupine koju čine protutijela protiv CTLA4, koja se bira između ipilimumaba i tremelimumaba,

protutijela protiv PD1, poput MDX-1106 (nivolumab), MK3475 (pembrolizumab), CT-011 (pidilizumab) i AMP-224, protutijela protiv PDL1, koja se bira između MPDL3280A, MEDI4736 i MDX-1105; karboplatin, karmustin (BCNU), cisplatin, ciklofosamid, etopozid, irinotekan, lomustin (CCNU), metotreksat, prokarbazin, temozolomid, vinkristin.