

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 105**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE
PATENTE EUROPEA

T1

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014** **E 14760712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.01.2016** **EP 2966079**

30 Prioridad:

04.03.2013 CN 201310068888

46 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de las reivindicaciones de la solicitud:
30.05.2016

71 Solicitantes:

**SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (50.0%)
555 Zuchongzhi Road, Zhangjiang, Pudong
Shanghai 201203, CN y
FUDAN UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SHEN, JINGKANG;
YU, KE;
MENG, TAO;
MA, LANPING;
ZASK, ARIE;
MENG, LANFANG;
WANG, XIN y
CHEN, YIYI**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

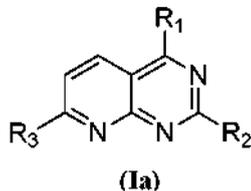
54 Título: **Compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo**

ES 2 572 105 T1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina representado por la fórmula (Ia), el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo:

5



donde,

10 R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo;

donde, R_A y R_B son cada uno independientemente H, alquilo C1-C6 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C6 o halógeno, o alcoxi C1-C6 no sustituido o sustituido con halógeno, o R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo saturado que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 8 átomos de anillo que está no sustituido o

15 piperidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, un anillo de N-metilpiperazina, un anillo de homomorfolina, un anillo de homopiperazina; y

R_3 es fenilo o piridilo no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C1-C7 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C7, halógeno o hidroxilo; alcoxi C1-C7; $-NHS(=O)_2$ alquilo C1-C7; $-NH_2$; arilamino C5-C6; alquilamino C1-C7; di(alquil C1-C7)amino; $-C(O)NH_2$; o $-C(O)NH$ alquilo C1-C3.

20

2. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, los profármacos o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde,

R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo;

25 donde, R_A y R_B son cada uno independientemente H, alquilo C1-C3 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C3 o halógeno, o alcoxi C1-C3 no sustituido o sustituido con halógeno, o R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo saturado que contiene nitrógeno que tiene de 6 a 7 átomos en el anillo que está no sustituido o sustituido con alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o halógeno, y

R_3 es fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C1-C4 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C4, halógeno o hidroxilo; alcoxi C1-C4; $-NHS(=O)_2$ alquilo C1-C4; $-NH_2$; arilamino C5-C6; alquilamino C1-C4; di(alquil C1-C4)amino; $-C(O)NH_2$; o $-C(O)NH$ alquilo C1-C3.

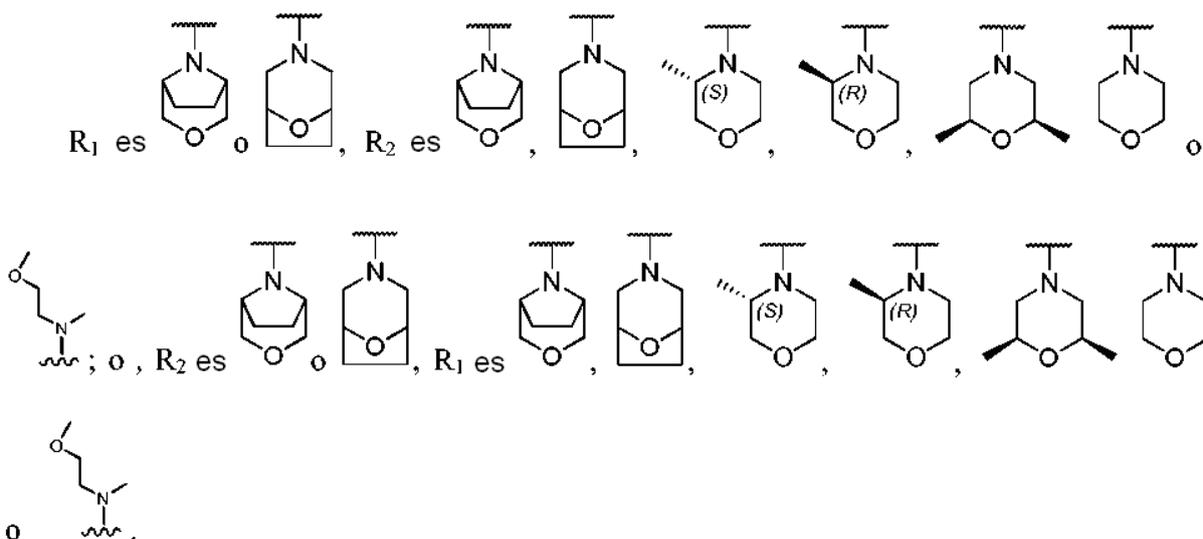
30

3. Los compuestos de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que,

35 R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo;

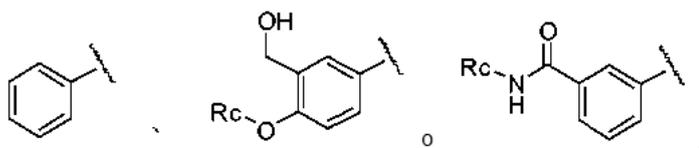
en los que, R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un anillo de morfolina no sustituido o sustituido con alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o halógeno.

40 4. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde,



5. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde,

5 R_3 es

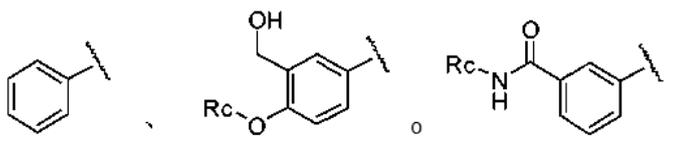


donde, R_c es H o alquilo C1-C3.

10

6. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, donde,

15 R_3 es



15

donde, R_c es H o alquilo C1-C3.

7. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, donde,

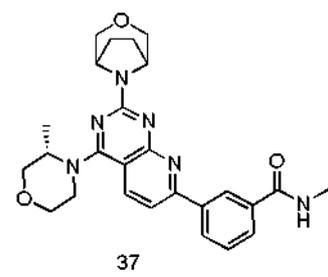
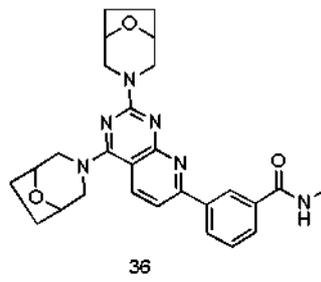
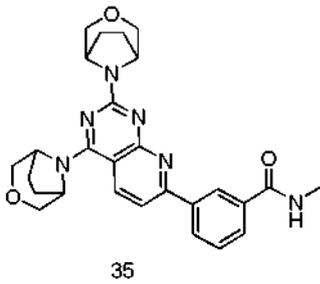
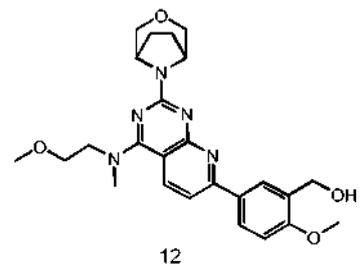
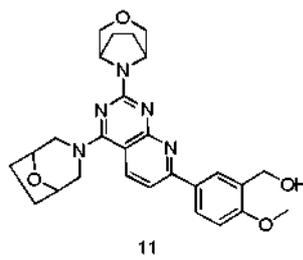
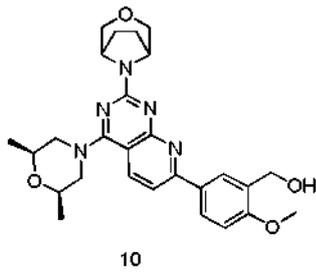
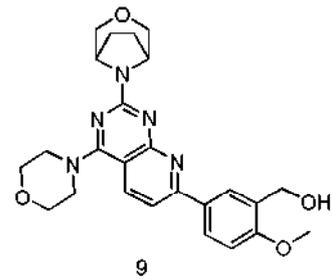
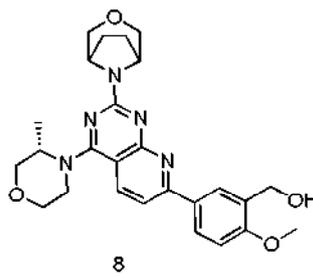
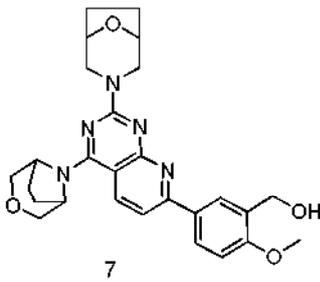
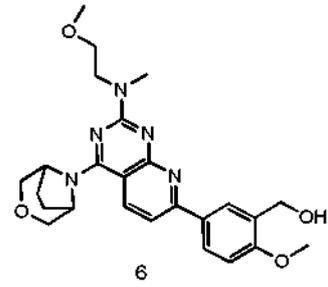
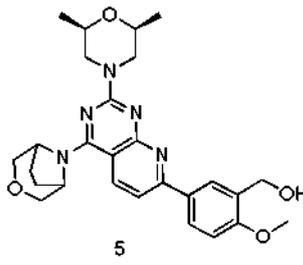
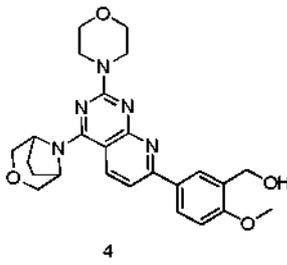
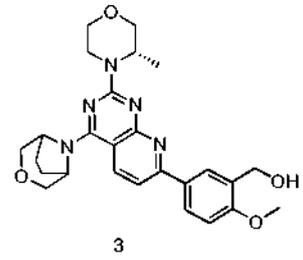
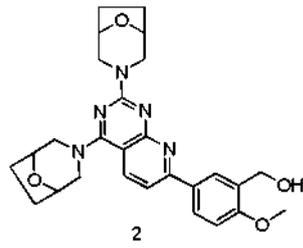
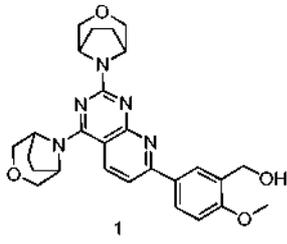
20

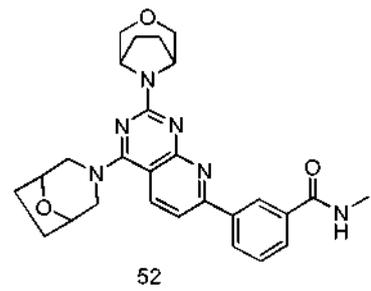
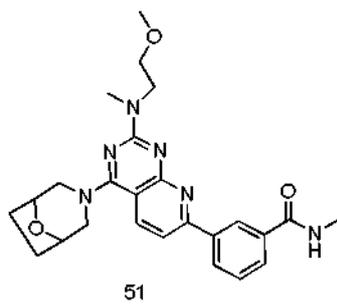
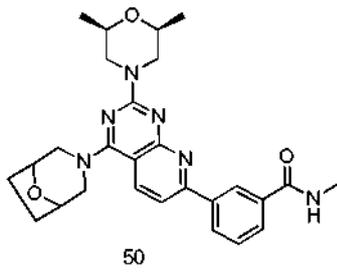
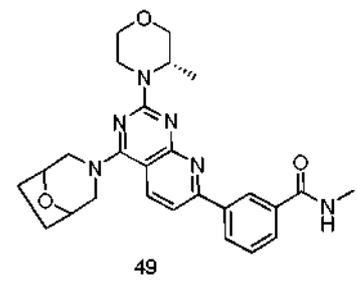
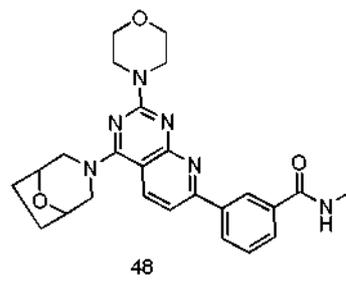
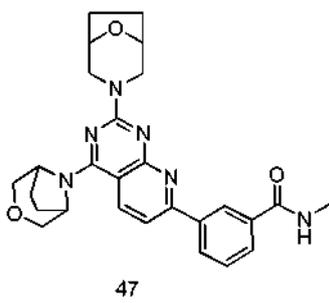
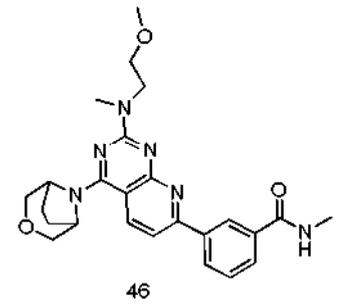
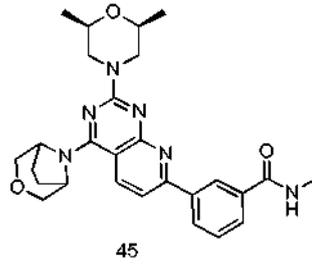
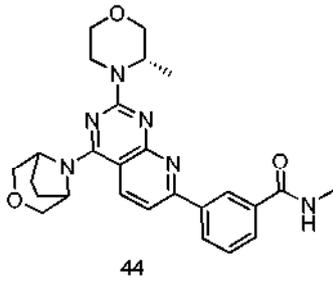
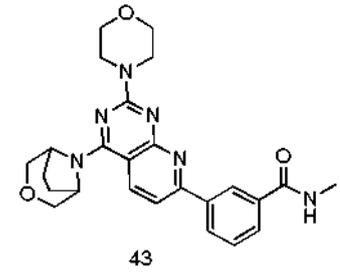
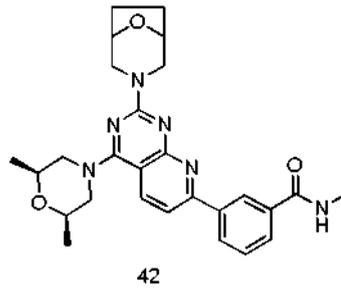
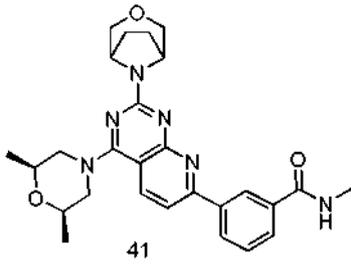
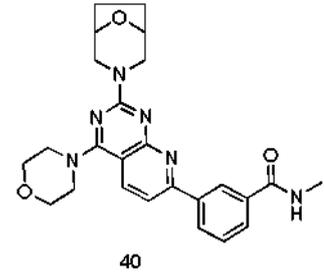
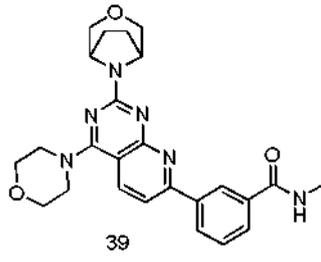
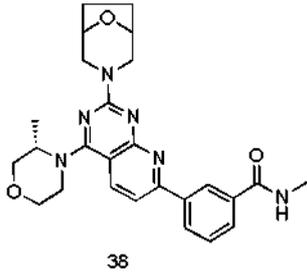
R_c es H o metilo.

8. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde, el compuesto representado por la

25

fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:





9. Uso del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como inhibidor de mTOR para tratar una enfermedad o afección causada por disfunción de la ruta de señalización PI3K-AKT-mTOR.

5

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad o afección causada por disfunción de la ruta de señalización PI3K-AKT-mTOR es una enfermedad tumoral.

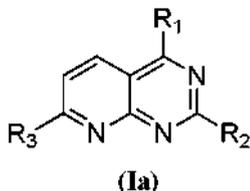
10 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y opcionalmente, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 12. Un inhibidor de mTOR que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y opcionalmente, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES CORREGIDAS SEGÚN Art. 19.1 PCT

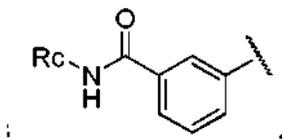
1. Un compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina representado por la fórmula (Ia), el isómero, la sal farmacéutica aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo:

5



donde,

R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo; donde, R_A y R_B son cada uno independientemente H, alquilo C1-C6 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C6 o halógeno, o alcoxi C1-C6 no sustituido o sustituido con halógeno, o R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo saturado que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo que está no sustituido o sustituido con alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o halógeno, el heterociclo saturado que contiene nitrógeno es un anillo de piperidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperazina, un anillo de N-metilpiperazina, un anillo de homomorfolina, un anillo de homopiperazina; y R_3 es



20

, donde, R_c es H o alquilo C1-C3.

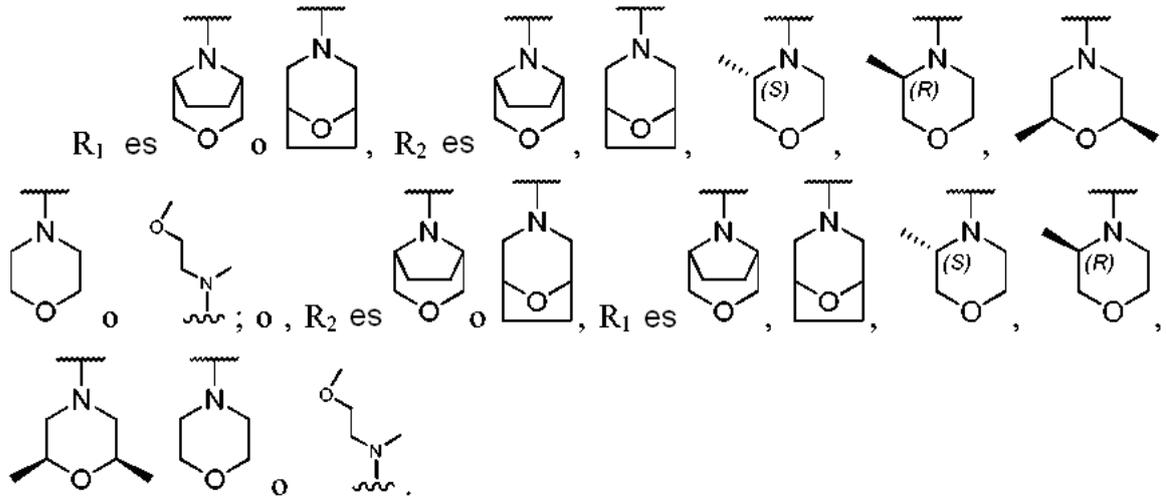
2. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, los profármacos o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde,

R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo; donde, R_A y R_B son cada uno independientemente H, alquilo C1-C3 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-C3 o halógeno, o alcoxi C1-C3 no sustituido o sustituido con halógeno, o R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un heterociclo saturado que contiene nitrógeno que tiene de 6 a 7 átomos en el anillo que está no sustituido o sustituido con alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o halógeno.

3. Los compuestos de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que,

R_1 y R_2 son cada uno independientemente 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o $NR_A R_B$, y al menos uno de R_1 y R_2 es 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo; en los que, R_A y R_B , junto con el N al que están unidos, forman un anillo de morfolina no sustituido o sustituido con alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o halógeno.

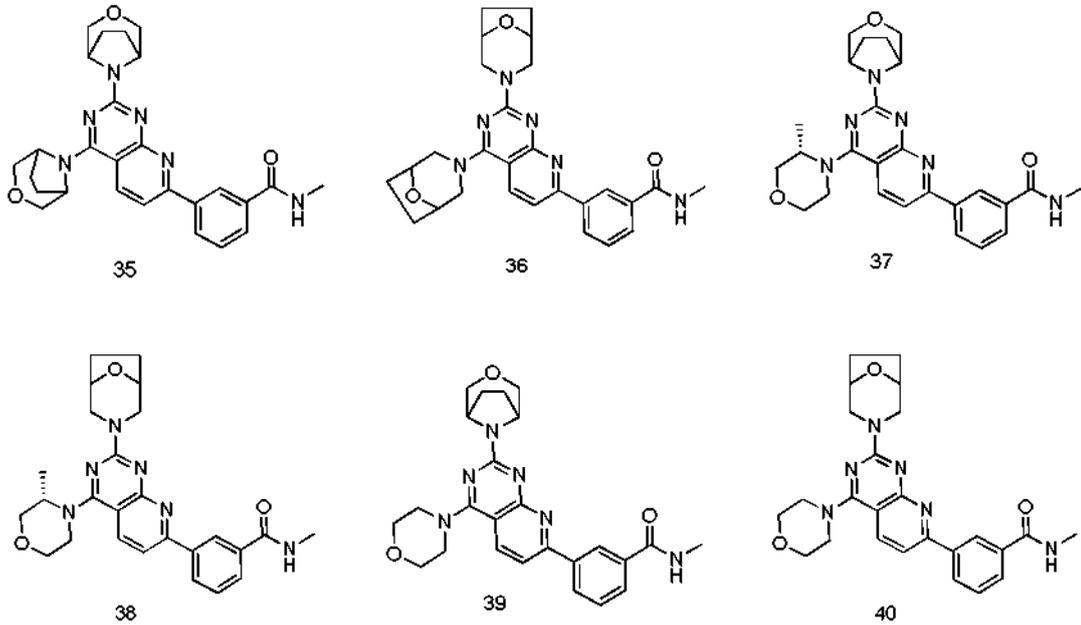
4. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde,

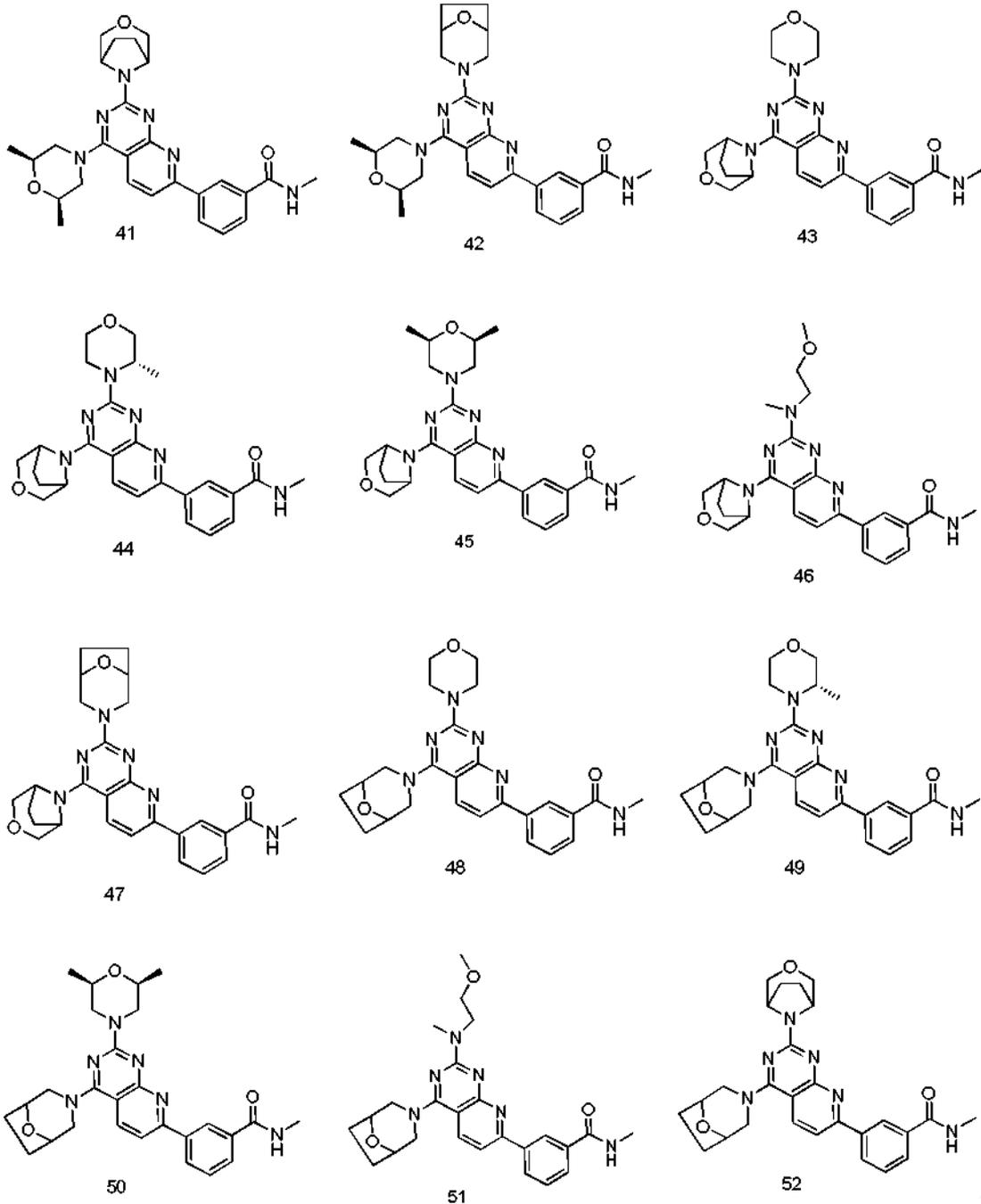


5. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde, R_c es H o metilo.

6. El compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde, el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

10





7. Uso del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como inhibidor de mTOR para tratar una enfermedad o afección causada por disfunción de la ruta de señalización PI3K-AKT-mTOR.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la enfermedad o afección causada por disfunción de la ruta de señalización PI3K-AKT-mTOR es una enfermedad tumoral.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y opcionalmente, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

10. Un inhibidor de mTOR que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de piridopirimidina o pirimidopirimidina, el isómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco o el solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y opcionalmente, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.