



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20151310 T2



HR P20151310 T2

(12) **ISPRAVAK PRIJEVODA PATENTNIH
ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA**

(15) Ispravljen podatak:

Ispravljena verzija br 1 (W1 T1)
Ispravak, vidi patentne zahtjeve.

(48) Datum objave ispravke/ispravaka:
23.03.2018.

(51) MKP:

C07D 237/16 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) **C07D 407/10** (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

01.01.2016.

(21) Broj predmeta: P20151310T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.12.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2012000672
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.08.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12753164.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.08.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013027000
Datum međunarodne objave: 28.02.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 2748149 A1
Datum objave europske prijave patenata: 02.07.2014.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 2748149 B1
Datum objave europskog patenata: 21.10.2015.

(31) Broj prve prijave: 201114399
201118658
201203533

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.08.2011.
27.10.2011.
29.02.2012.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
GB
GB

(73) Nositelj patenta:

**Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku Osaka-shi, 541-0045 Osaka, JP**

(72) Izumitelji:

**William Farnaby, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science Park,
CB4 0PA Cambridge, GB
Charlotte Fieldhouse, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science
Park, CB4 0PA Cambridge, GB
Katherine Hazel, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science Park,
CB4 0PA Cambridge, GB
Catrina Kerr, 47 Gullane Place, DD2 3 BF Dundee, GB
Natasha Kinsella, African Bible University P.O. Box 71242, Clocktower
Kampala, UG
David Livermore, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science Park,
CB4 0PA Cambridge, GB
Kevin Merchant, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science Park,
CB4 0PA Cambridge, GB
David Miller, Takeda Cambridge Ltd, 418 Cambridge Science Park, CB4
0PA Cambridge, GB
PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

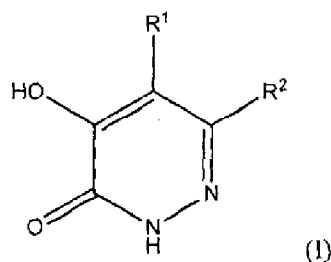
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: SPOJEVI PIRIDAZINONA I NJIHOVA UPORABA KAO INHIBITORI DAAO

HR P20151310 T2

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj s formulom (I)

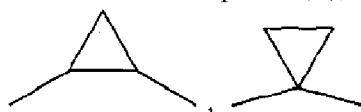


5 naznačen time da

R^1 predstavlja vodik ili atom fluora ili trifluorometil skupinu;

R^2 predstavlja skupinu $-X-Y-R^3$;

X i Y svaki neovisno predstavljaju vezu, kisikov atom ili skupinu $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



10 ili $-CR^4R^5$ -, pod uvjetom da X i Y ne mogu oba istovremeno predstavljati vezu i pod uvjetom da ako X i Y su oba različita od veze, tada barem jedan od X i Y predstavlja $-CR^4R^5$ -;

n je 0, 1 ili 2;

svaki R^4 neovisno predstavlja vodikov atom ili C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_6 haloalkil skupinu;

svaki R^5 neovisno predstavlja vodikov atom, C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_6 haloalkil skupinu ili $=CH$ -;

15 R^3 predstavlja 3- do 10-člani zasićeni ili nezasićeni karbociklički ili heterociklički prstenski sustav, te je prstenski sustav proizvoljno supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim iz skupa koji sadrži halogen, hidroksil, cijano, okso, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_1 - C_6 haloalkil, C_1 - C_6 hidroksialkil, C_1 - C_6 alkoksi, C_1 - C_6 haloalkoksi, C_1 - C_6 alkiltio, C_1 - C_6 alkilsulfinil, C_1 - C_6 alkilsulfonyl, C_1 - C_6 alkilkarbonil, C_1 - C_6 alkilkarboniloksi, C_1 - C_6 alkoksikarbonil, amino($-NH_2$), $-CON(R^6)_2$, C_1 - C_6 alkilamino, di-(C_1 - C_6 alkil)amino, C_3 - C_6 cikloalkil, C_3 - C_6 cikloalkiloksi, C_3 - C_6 cikloalkilmetil, $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ i 4- do 6-člani zasićeni ili nezasićeni heterociklički prsten (proizvoljno supstituiran s barem jednim supstituentom izabranim od C_1 - C_4 alkila i C_1 - C_4 alkoksi);

svaki R^6 neovisno predstavlja vodikov atom ili C_1 - C_6 alkil skupinu;

p je 0 ili 1;

q je 1, 2, 3 ili 4; i

25 R^7 predstavlja C_1 - C_6 alkil skupinu;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da R^1 predstavlja vodikov atom.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačen time da X predstavlja vezu, kisikov atom ili skupinu $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



30 ili $-CR^4R^5$ -, i Y predstavlja vezu ili $-CR^4R^5$ -.

4. Spoj prema zahtjevu 3, naznačen time da X predstavlja skupinu $-S(O)_n$, $-NR^4$, $-CHR^4$ ili



i Y predstavlja vezu ili skupinu $-CHR^4$.

35 5. Spoj prema zahtjevu 4, naznačen time da svaki R^4 neovisno predstavlja vodikov atom ili metil skupinu.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, naznačen time da je, u R^3 , 3- do 10-člani zasićeni ili nezasićeni karbociklički ili heterociklički prstenski sustav izabran od fenila, piridinila, oksazolila, pirazinila, ciklopropila, ciklopentila, cikloheksila, tetrahidropiranila, 2,3-dihidrobenzofuranila, pirimidinila, imidazo[1,2-a]piridinila, pirazolila, tiazolila i piperidinila.

40 7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, naznačen time da R^3 predstavlja proizvoljno supstituirani 3- do 6-člani zasićeni ili nezasićeni karbociklički ili heterociklički prstenski sustav.

8. Spoj prema zahtjevu 7, naznačen time da R^3 predstavlja 5- ili 6-člani nezasićeni karbociklički ili heterociklički prstenski sustav, te heterociklički prstenski sustav sadrži jedan ili dva heteroatoma u prstenu koji su neovisno izabrani od dušika i kisika, pri čemu je karbociklički ili heterociklički prstenski sustav proizvoljno supstituiran s jednim, dva, tri ili četiri supstituenta koji su neovisno izabrani iz skupa koji čine fluor, klor, brom, hidroksil,

cijano, okso, C₁-C₄ alkil, C₂-C₄ alkenil, C₁-C₂ haloalkil, C₁-C₂ hidroksialkil, C₁-C₄ alkoksi, C₁-C₂ haloalkoksi, C₁-C₄ alkiltio, C₁-C₄ alkilsulfinil, C₁-C₄ alkilsulfonyl, C₁-C₄ alkilkarbonil, C₁-C₄ alkilkarboniloksi, C₁-C₄ alkoksikarbonil, amino, karboksamido, C₁-C₄ alkilamino, di-(C₁-C₄alkil)amino, C₃-C₆ cikloalkil, C₃-C₆ cikloalkiloksi, C₃-C₆ cikloalkilmetil, -[O]_p(CH₂)_q-O-R⁷ i 4- do 6-člani zasićeni ili nezasićeni heterociklički prsten koji je proizvoljno supstituiran s metilom ili metoksi.

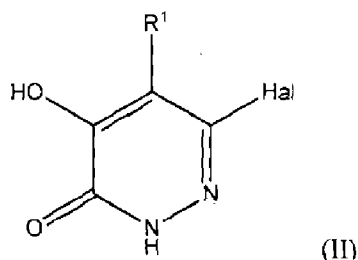
9. Spoj prema zahtjevu 7 ili zahtjevu 8, naznačen time da se proizvoljni supstituenti izabrani od cijano, fluora, klora, difluorometila, difluorometoksi, trifluorometila, trifluorometoksi, metila i metoksi.

10. Spoj s formulom (I) kako je definirano u zahtjevu 1 naznačen time da je izabran iz skupine koja sadrži:

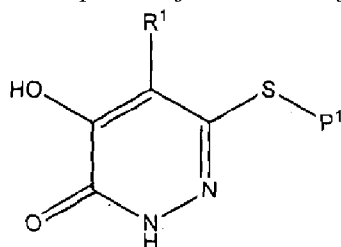
4-hidroksi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-[(4-klorobenzil)sulfinil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[3-(trifluorometoksi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-(2-cikloheksiletal)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(2-ciklopropiletal)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(2-ciklopentiletal)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-[2-(4-metoksicikloheksil)etil]piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-{2-[3-(difluorometil)fenil]etil}-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-benzil-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(3-klorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-(1-fenilciklopropil)piridazin-3(2H)-on,
 4-[2-(5-hidroksi-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitril,
 6-[2-(3-fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[3-(trifluorometoksi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(4-klorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(2-klorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-(4-(difluorometoksi)fenetil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(4-(trifluorometoksi)fenetil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(3-(difluorometoksi)fenetil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[1-(4-fluorofenil)ciklopropil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
 6-((ciklopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-((cikloheksilmetil)(metil)amino)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(3-klorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(4-klorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(cikloheksilmetil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(4-fluorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(2-kloro-6-fluorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(2-klorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(3-fluorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(2-fluorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(4-metilbenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(3-metilbenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-(3-(trifluorometil)benzil)piridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
 4-hidroksi-6-[2-(oksan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-on,
 6-{[(4-fluorofenil)metil](metil)amino}-4-hidroksi-piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-4-hidroksi-piridazin-3(2H)-on,
 6-[2-(2-kloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroksi-piridazin-3(2H)-on,

6-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(1-feniletil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on,
 6-(ciklopropilmetil)-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 4-hidroksi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciklopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[2-kloro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidro-piridazin-3-on,
 6-{2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 4-hidroksi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenetil)piridazin-3(2H)-on,
 3,4-bis(benziloksi)-6-((3-kloro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-piridazin,
 4-hidroksi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 6-{2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}-4-hidroksi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

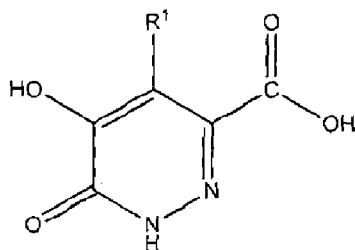
11. Postupak za pripremanje spoja s formulom (I) ili njegove farmaceutske prihvatljive soli kako je definirano u zahtjevu 1 naznačen time da sadrži sljedeće:
 (i) kada X predstavlja atom sumpora ili kada X je veza i Y predstavlja atom sumpora, reakciju spoja s formulom (II)



u kojoj Hal predstavlja atom halogena i R¹ je kako je definirano u formuli (I), sa spojem s formulom (III), HS-[Y]_t-R³, gdje t je 0 ili 1 i Y i R³ su kako je definirano u formuli (I); ili
 (ii) kada X predstavlja SO ili kada X je veza i Y predstavlja SO, oksidaciju spoja s formulom (IV)



u kojoj P¹ predstavlja zaštitnu skupinu i R¹ je kako je definirano u formuli (I), sa pogodnim oksidacijskim sredstvom, nakon čega slijedi reakcija sa spojem s formulom (V), L¹-[Y]_w-R³, gdje w je 0 ili 1, L¹ predstavlja odlazeću skupinu i Y i R³ su kako je definirano u formuli (I); ili
 (iii) kada X predstavlja SO₂ ili kada X je veza i Y predstavlja SO₂, oksidaciju spoja s formulom (IV) kako je definirano u (ii) iznad sa pogodnim oksidacijskim sredstvom, nakon čega slijedi reakcija sa spojem s formulom (V) kako je definirano u (ii) iznad; ili
 (iv) kada X predstavlja kisikov atom ili kada X je veza i Y predstavlja kisikov atom, reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u (i) iznad, sa spojem s formulom (VI), HO-[Y]_z-R³, gdje z je 0 ili 1 i Y i R³ su kako je definirano u formuli (I); ili
 (v) kada X predstavlja C(O) ili kada X je veza i Y predstavlja C(O), reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u (i) iznad s ugljikovim dioksidom, nakon čega slijedi dodavanje sredstva za aktivaciju i reakcija sa spojem s formulom (Va), M-[Y]_w-R³, gdje M je Li ili MgR²⁰, R²⁰ predstavlja atom halogena i w, Y i R³ su kako je definirano u formuli (V) u točki (ii) iznad; ili
 (vi) kada X predstavlja -C(O)NR⁴ ili kada X je veza i Y predstavlja -C(O)NR⁴, reakciju spoja s formulom (VII)



(VII)

u kojoj R^1 je kako je definirano u formuli (I), sa spojem s formulom (VIII), $R^4HN-[Y]_g-R^3$, gdje g je 0 ili 1 i Y, R^3 i R^4 su kako je definirano u formuli (I); ili

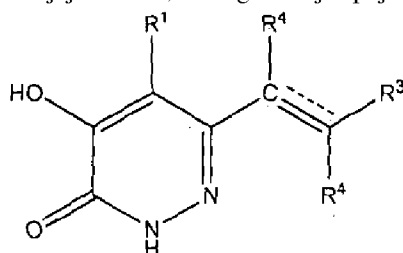
(vii) kada X predstavlja $-S(O)_2NR^4$ ili kada X je veza i Y predstavlja $-S(O)_2NR^4$, reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u (i) iznad sa sumporovim dioksidom, nakon čega slijedi dodavanje sredstva za oksidaciju-kloriranje i zatim reakciju sa spojem s formulom (VIII) kako je definirano u (vi) iznad; ili

(viii) kada X predstavlja $-NR^4$ ili kada X je veza i Y predstavlja $-NR^4$, reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u točki (i) iznad, sa spojem s formulom (VIII) kako je definirano u točki (vi) iznad; ili

(ix) kada X predstavlja $-CR^4R^5$ ili kada X je veza i Y predstavlja $-CR^4R^5$ i R^4 i R^5 svaki neovisno predstavljaju C_1 - C_6 alkil skupinu, reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u (i) iznad sa spojem s formulom (IX), $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$, gdje h je 0 ili 1, L^2 predstavlja izlaznu skupinu, R^4 i R^5 svaki neovisno predstavljaju C_1 - C_6 alkil skupinu i Y i R^3 su kako je definirano u formuli (I); ili

(x) kada X predstavlja $-CR^4R^5$ ili kada X je veza i Y predstavlja $-CR^4R^5$ i R^4 i R^5 svaki neovisno predstavljaju vodikov atom ili C_1 - C_6 alkil skupinu ali oba istovremeno ne predstavljaju C_1 - C_6 alkil skupinu, reakciju spoja s formulom (II) kako je definirano u (i) iznad sa spojem s formulom (IXa), $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$, pri čemu h, Y, i R^3 su kako je definirano u formuli (IX) u točki (ix) iznad i R^4 je kako je definirano u formuli (I) iznad, nakon čega slijedi reakcija hidrogeniranja; ili

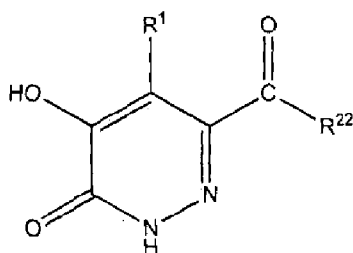
(xi) kada X i Y svaki predstavljaju $-CHR^4$, hidrogeniranje spoja s formulom (X)



(X)

pri čemu R^1 , R^3 i R^4 su kako je definirano u formuli (I); ili

(xii) kada X predstavlja $-CR^4R^5$ ili kada X je veza i Y predstavlja $-CR^4R^5$ i R^5 je $=CH$, reakciju spoja s formulom (XI)



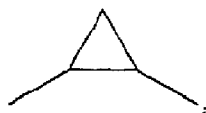
(XI)

pri čemu R^{22} predstavlja vodikov atom ili C_1 - C_6 alkil skupinu i R^1 je kako je definirano u formuli (I), sa spojem s formulom (IXb), $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$, pri čemu R^{24} predstavlja fosfonatnu skupinu, R^{26} predstavlja vodikov atom ili C_1 - C_6 alkil skupinu i h, Y i R^3 su kako je definirano u formuli (IX) u točki (ix) iznad; ili

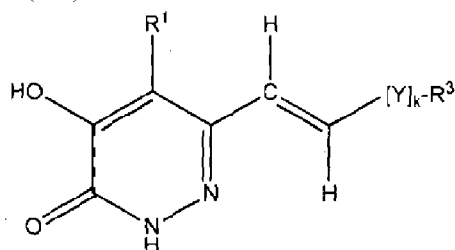
(xiii) kada X predstavlja skupinu



ili kada X je veza i Y predstavlja skupinu



reakciju spoja s formulom (XII)

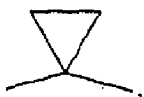


(XII)

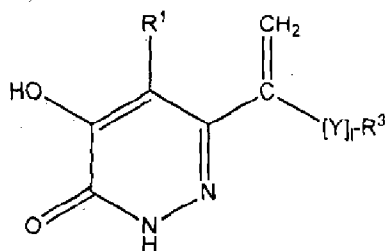
gdje k je 0 ili 1 i Y, R¹ i R³ su kako je definirano u formuli (I), s diiodometanom i parom cink-bakar; ili (xiv) kada X predstavlja skupinu



ili kada X je veza i Y predstavlja skupinu



reakciju spoja s formulom (XIII)

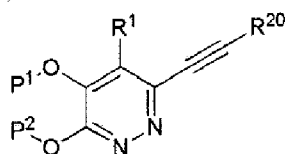


(XIII)

gdje l je 0 ili 1 i Y, R¹ i R³ su kako je definirano u formuli (I), s diiodometanom i parom cink-bakar; i nakon toga proizvoljno provođenje jedne ili više od slijedećih procedura:

- konverzije spoja s formulom (I) u drugi spoj s formulom (I)
- uklanjanje bio koji zaštitnih skupina
- tvorbu farmaceutski prihvatljive soli.

12. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži spoj s formulom (I) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10, u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim adjuvantom, razblaživačem ili nosačem.
13. Spoj s formulom (I) ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 naznačen time da je za uporabu za liječenje stanja čiji je razvoj ili simptomi su povezani s aktivnošću enzima oksidaza D-amino kiseline (DAAO).
14. Spoj s formulom (I) ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 naznačen time da je za uporabu za liječenje shizofrenije, shizofreniformnog poremećaja, shizoafektivnog poremećaja, kognitivnih poremećaja ili boli.
15. Kombinacija spoja s formulom (I) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 i jednog ili više sredstava koja su odabrana od karbamazepina, olanzapina, kvetiapina, verapamila, lamotrigina, okskarbazepina, risperidona, aripiprazola, ziprasidona i litija.
16. Intermedijerni spoj s formulom (XXX)



(XXX)

naznačen time da P¹ i P² svaki neovisno predstavljaju benzil zaštitnu skupinu, R²⁰ predstavlja vodikov atom ili trimetilsilan izlaznu skupinu i R¹ je kako je definirano u formuli (I) iz zahtjeva 1.