(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20120976 T1

HR P20120976 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.12.2012.

(21) Broj predmeta: P20120976T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 29.11.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009008839
Datum podnošenja međunarodne prijave: 10.12.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09768339.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 10.12.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010078909
Datum međunarodne objave: 15.07.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2373647 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.10.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2373647 B1
Datum objave europskog patenta: 31.10.2012.

(31) Broj prve prijave: 102009004061
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.01.2009.

(73) Nositelj patenta: **Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE**

(72) Izumitelji: **Dieter Dorsch, Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt, DE**
Oliver Schadt, Forststrasse 4, 63517 Rodenbach, DE
Frank Stieber, Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidelberg, DE
Andree Blaukat, Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim, DE

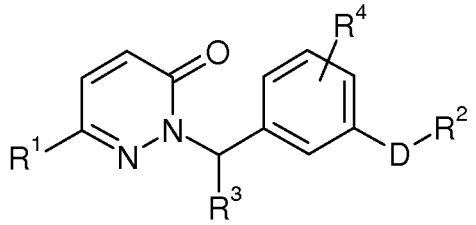
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI PIRIDAZINONA**

HR P20120976 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi sa formulom I



I

naznačeni time da

D označava petero- ili šestero-člani nezasićeni ili aromatski heterocikal koji ima 1 do 3 N, O i/ili S atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono-, di- ili trisupstituirani sa Hal i/ili A,

R^1 označava Ar ili Het,

R^2 označava nezasićeni ili aromatski petero- ili šestero-člani heterocikal koji ima 1 do 4 N, O i/ili S atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono- ili disupstituirani sa Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA i/ili =O (karbonil kisik),

R^3 označava H ili A',

R^4 označava H, A ili Hal,

A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-10 C atoma, u kojem 1-7 H atoma može biti zamijenjeno sa OH, F, Cl i/ili Br, i/ili u kojem jedna ili dvije CH_2 skupine mogu biti zamijenjene sa O, NH, S, SO, SO_2 i/ili CH=CH skupinama, ili ciklički alkil koji ima 3-7 C atoma, u kojem 1-7 H atoma može biti zamijenjeno sa OH, F, Cl i/ili Br,

A' označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-6 C atoma, u kojem 1-5 H atoma može biti zamijenjeno sa F,

Ar označava fenil, naftil ili bifenil, svaki od kojih je nesupstituiran ili mono-, di- ili trisupstituiran sa Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ i/ili $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het označava mono-, bi- ili triciklički zasićeni, nezasićeni ili aromatski heterocikal koji ima 1 do 4 N, O i/ili S atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono-, di- ili trisupstituirani sa Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA i/ili =O (karbonil kisik),

Het^1 označava monociklički zasićeni heterocikal koji ima 1 do 2 N i/ili O atoma, koji mogu biti mono- ili disupstituirani sa A, OA, OH, Hal i/ili =O (karbonil kisik),

Hal označava F, Cl, Br ili I,

m označava 0, 1 ili 2,

n označava 0, 1, 2, 3 ili 4,

p označava 2, 3, 4, 5 ili 6,

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

2. Spojevi prema zahtjevu 1 **naznačeni time** da

D označava tiazoldiil, tiofendiil, furandiil, piroldiil, oksazoldiil, izoksazoldiil, oksadiazoldiil, pirazoldiil, imidazoldiil, tiadiazoldiil, piridazindiil, pirazindiil, piridindiil ili pirimidindiil,

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

3. Spojevi prema zahtjevu 1 ili 2 **naznačeni time** da

R^2 označava pirazolil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil, pirolil ili izoksazolil, svaki od kojih je monosupstituiran sa A ili $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

4. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-3 **naznačeni time** da

R^3 označava H ili metil,

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

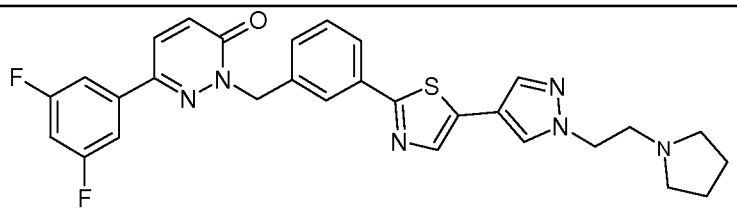
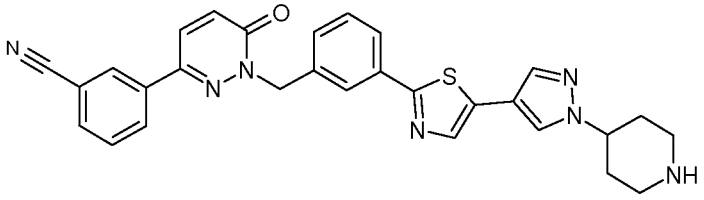
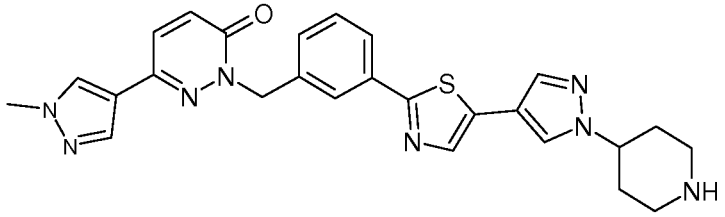
5. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-4 **naznačeni time** da

R^4 označava H,

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

6. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-5 **naznačeni time** da
Ar označava fenil koji je mono-, di- ili trisupstituiran sa Hal i/ili CN,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
7. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-6 **naznačeni time** da
A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-6 C atoma, u kojem 1-5 H atoma može biti zamijenjeno sa F, i/ili u kojem jedna ili dvije CH_2 skupine mogu biti zamijenjene sa O,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
8. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-7 **naznačeni time** da
Het označava monociklički aromatski heterocikal koji ima 1 do 4 N, O i/ili S atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono- ili disupstituirani sa A,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
9. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-8 **naznačeni time** da
Het označava pirazolil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil, pirolil ili izoksazolil, pri čemu radikali mogu također biti mono- ili disupstituirani sa A,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
10. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-9 **naznačeni time** da
Het^1 označava piperidinil, pirolidinil, morfolinil, piperazinil, oksazolidinil ili imidazolidinil, pri čemu radikali mogu također biti mono- ili disupstituirani sa =O i/ili A,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
11. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-10 **naznačeni time** da
D označava tiazoldiil, tiofendiil, furandiil, piroldiil, oksazoldiil, izoksazoldiil, oksadiazoldiil, pirazoldiil, imidazoldiil, tiadiazoldiil, piridazindiil, pirazindiil, piridindiil ili pirimidindiil,
R^1 označava Ar ili Het,
R^2 označava pirazolil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil, pirolil ili izoksazolil, svaki od kojih je monosupstituiran sa A ili $[C(R^3)_2]_nHet^1$,
R^3 označava H ili metil,
R^4 označava H,
A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-6 C atoma, u kojem 1-5 H atoma može biti zamijenjeno sa F, i/ili u kojem jedna ili dvije CH_2 skupine mogu biti zamijenjene sa O,
Ar označava fenil koji je mono-, di- ili trisupstituiran sa Hal i/ili CN,
Het označava monociklički aromatski heterocikal koji ima 1 do 4 N, O i/ili S atoma, koji mogu biti nesupstituirani ili mono- ili disupstituirani sa A,
Het^1 označava monociklički zasićeni heterocikal koji ima 1 do 2 N i/ili O atoma, koji mogu biti mono- ili disupstituirani sa A, OA, OH, Hal i/ili =O (karbonil kisik),
Hal označava F, Cl, Br ili I,
n označava 0, 1, 2, 3 ili 4,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
12. Spojevi prema jednom ili više zahtjeva od 1-11 **naznačeni time** da
D označava tiazoldiil, tiofendiil, furandiil, piroldiil, oksazoldiil, izoksazoldiil, oksadiazoldiil, pirazoldiil, imidazoldiil, tiadiazoldiil, piridazindiil, pirazindiil, piridindiil ili pirimidindiil,
R^1 označava Ar ili Het,
R^2 označava pirazolil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil, pirolil ili izoksazolil, svaki od kojih je monosupstituiran sa A ili $[C(R^3)_2]_nHet^1$,
R^3 označava H ili metil,
R^4 označava H,
A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-6 C atoma, u kojem 1-5 H atoma može biti zamijenjeno sa F, i/ili u kojem jedna ili dvije CH_2 skupine mogu biti zamijenjene sa O,
Ar označava fenil koji je mono-, di- ili trisupstituiran sa Hal i/ili CN,
Het označava pirazolil, piridinil, pirimidinil, furil, tienil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil, pirolil ili izoksazolil, pri čemu radikali mogu također biti mono- ili disupstituirani sa A,
Het^1 označava piperidinil, pirolidinil, morfolinil, piperazinil, oksazolidinil ili imidazolidinil, pri čemu radikali mogu također biti mono- ili disupstituirani sa =O i/ili A,
Hal označava F, Cl, Br ili I,
n označava 0, 1, 2, 3 ili 4,
i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.
13. Spojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time** da su odabrani iz skupine:

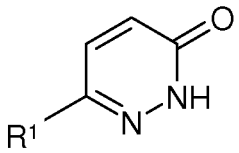
br.	**struktura i/ili naziv**
"A1"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-on
"A2"	6-(3-Fluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-on

"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)oksazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-on
"A7"	3-(3-Cijanofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oksazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-on
"A8"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-H-pirazol-4-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]benzil}-2H-piridazin-3-on
"A9"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-[3-(5-furan-2-il-1,2,4-oksadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-on
"A10"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]benzil}-2H-piridazin-3-on

i njihove farmaceutski korisne soli, tautomeri i stereoizomeri, uključujući njihove mješavine u svim omjerima.

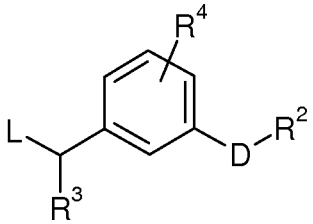
14. Postupak za dobivanje spojeva sa formulom I prema zahtjevima 1-13 i njihovih farmaceutski korisnih soli, tautomera i stereoizomera, **naznačen time** da

a) spoj sa formulom II



II

u kojem R^1 ima značenje navedeno u zahtjevu 1,
reagira sa spojem sa formulom III



III

u kojem D, R^2, R^3 i R^4 imaju značenja navedena u zahtjevu 1 i
L označava Cl, Br, I ili slobodnu ili reaktivno funkcionalno izmijenjenu OH skupinu,
i/ili
baza ili kiselina formule I se pretvara u jednu od njezinih soli.

15. Lijekovi **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj sa formulom I prema zahtjevima 1-13 i/ili njihove farmaceutske korisne soli, tautomere i stereoizomere, uključujući njihove mješavine u svim omjerima, te proizvoljno pomoćne tvari i/ili adjuvante.
16. Uporaba spojeva prema zahtjevima 1-13 i njihovih farmaceutski korisnih soli, tautomera i stereoizomera, uključujući njihove mješavine u svim omjerima, **naznačena time** da je za dobivanje lijeka za liječenje bolesti, gdje je bolest koja se liječi solidni tumor ili tumor krvi i imunološkog sustava.
17. Lijekovi **naznačeni time** da sadrže barem jedan spoj sa formulom I prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 13 i/ili njihove farmaceutski korisne soli, tautomere i stereoizomere, uključujući njihove mješavine u svim omjerima, te barem jedan dodatni aktivni ljekoviti spoj.
18. Komplet (kit) **naznačen time** da sadrži odvojena pakiranja

a) učinkovite količine spoja sa formulom I prema jednom ili više zahtjeva od 1 do 13, i/ili njihovih farmaceutski korisnih soli i stereoizomera, uključujući njihove mješavine u svim omjerima, te
b) učinkovite količine dodatnog aktivnog ljekovitog spoja.