

(12)

## PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201530291**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **06.03.2015**

**A61K 31/00**

**A61P 25/00**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

**31.08.2018**

(96) Evropska patentna prijava:

**06.03.2015 EP 15709324.6**

(30) Prednostna pravica:

**06.03.2014 GB 201403944**

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

**WO 2015/132608, 11.09.2015**

(86) Mednarodna patentna prijava:

**06.03.2015 WO PCT/GB2015/050654**

(97) Objava evropskega patenta:

**EP 3113778 B1, 06.06.2018**

(72) Izumitelj: **ALMOND Sarah, Cambridge CB4 0PZ, GB**

(73) Imetnik: **Takeda Pharmaceutical Company Limited,  
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

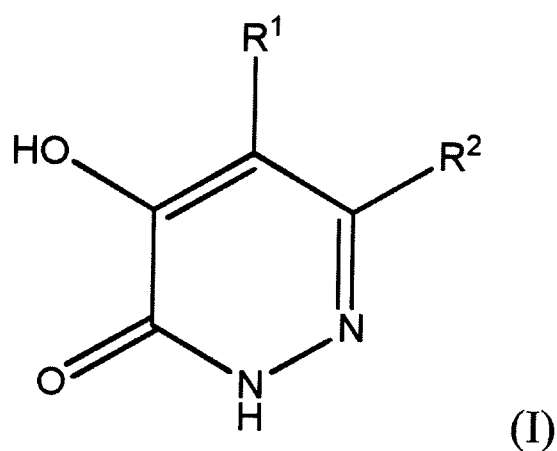
(74) Zastopnik: **PATENTNI BIRO AF d.o.o., Kotnikova ulica 32, p.p. 2706, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **DERIVATI PIRIDAZINA ZA UPORABO PRI PREPREČEVANJU ALI ZDRAVLJENJU ATAKSIČNIH MOTENJ**

# DERIVATI PIRIDAZINA ZA UPORABO PRI PREPREČEVANJU ALI ZDRAVLJENJU ATAKSIČNIH MOTENJ

## Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo (I), ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol,

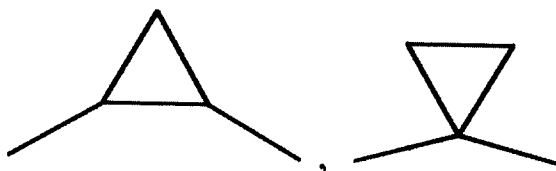


pri čemer

R<sup>1</sup> predstavlja vodik ali fluorov atom ali trifluorometilno skupino;

R<sup>2</sup> predstavlja skupino -X-Y-R<sup>3</sup>;

X in Y vsak neodvisno predstavljata vez, kisikov atom ali skupino - C(O), - S(O)<sub>n</sub>, -C(O)NR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>,



ali -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, ob predpostavki da X in Y ne moreta hkrati predstavljati vezi in ob predpostavki da, če X in Y nista vez, potem vsaj en izmed X in Y predstavlja - CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-;

n je 0, 1 ali 2;

vsak  $R^4$  neodvisno predstavlja vodikov atom ali  $C_1$ - $C_6$  alkil ali  $C_1$ - $C_6$  haloalkilno skupino;

vsak  $R^5$  neodvisno predstavlja vodikov atom,  $C_1$ - $C_6$  alkil ali  $C_1$ - $C_6$  haloalkilno skupino ali  $=CH-$ ;

$R^3$  predstavlja 3- do 10-členski nasičen ali nenasičen karbociklični ali heterociklični obročni sistem, obročni sistem je lahko po želji substituiran z vsaj enim substituentom izbranim v skupini, v kateri so halogen, hidroksil, ciano, 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,  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkilamino, di- $(C_1$ - $C_6$  alkil)amino,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkiloksi,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  in 4- do 6-členski nasičen ali nenasičen heterociklični obroč po izbiri substituiran z vsaj enim substituentom izbranim med  $C_1$ - $C_4$  alkil in  $C_1$ - $C_4$  alkoksi;

vsak  $R^6$  neodvisno predstavlja vodikov atom ali  $C_1$ - $C_6$  alkilno skupino;

$p$  je 0 ali 1;

$q$  je 1, 2, 3 ali 4; in

$R^7$  predstavlja  $C_1$ - $C_6$  alkilno skupino;

za uporabo pri preprečevanju ali zdravljenju ataksičnih motenj.

2. Spojina za uporabo po zahtevku 1, ki se uporablja za preprečevanje ali zdravljenje spinocerebralnih ataksičnih motenj ali Friedrichove ataksije.
3. Spojin za uporabo po zahtevku 1 ali 2, izbrana v skupini, v kateri so:
  - 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)sulfanil]-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-Cikloheksiletil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on;  
 6-(2-Ciklopropiletil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on;  
 6-(2-Ciklopentiletil)-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;  
 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-(oksan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-on;  
 6-[[4-(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-Feniletal)-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;  
 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;  
 in njihove farmacevtsko sprejemljive soli.

4. Spojina s formulo (I) za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 3, ki je  
 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on.

5. Spojina s formulo (I) za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 3, ki je 4-Hidroksi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on.
6. Spojina s formulo (I) za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 3, ki je 6-(4-Klorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on.
7. Spojina s formulo (I) za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 3, ki je 6-(2-Fluorobenzil)-4-hidroksipiridazin-3(2H)-on.
8. Spojina s formulo (I) ali njena farmacevtsko sprejemljiva sol kot je definirana v kateremkoli izmed zahtevkov od 1 in 3 do 7 za uporabo pri zmanjševanju verjetnosti ataksične motnje.
9. Farmacevtski sestavek, ki vsebuje spojino s formulo (I) ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol kot je definirana v kateremkoli izmed zahtevkov od 1 in 3 do 7 v povezavi s farmacevtsko sprejemljivim adjuvansom, razredčilom ali nosilcem za uporabo pri preprečevanju ali zdravljenju ataksičnih motenj.
10. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 9, ki nadalje vsebuje D-serin, D-serin etil ester, D-cikloserin, amantadin, amantadin hidroklorid, buspiron, acetazolamid, topiramat, divalproeks sodium, L-dopa, propranolol, primidon, klonazepam, levetiracetam, karbamazepin, gabapentin, baclofen, ondansetron, tizanidin ali pramipeksol.
11. Farmacevtski sestavek, ki vsebuje spojino s formulo (I) ali njeno farmacevtsko sprejemljivo sol kot je definirano v kateremkoli izmed zahtevkov 1 in 3 do 7 v povezavi s farmacevtsko sprejemljivim adjuvansom, razredčilom ali nosilcem, za uporabi pri zniževanju tveganja ataksičnih motenj.
12. Farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 11, pri čemer farmacevtski sestavek nadalje vsebuje D-serin, D-serin etil ester, D-cikloserin, amantadin, amantadin hidroklorid, buspiron, acetazolamid, topiramat, divalproeks sodium, L-

dopa, propranolol, primidon, klonazepam, levetiracetam, karbamazepin, gabapentin, baclofen, ondansetron, tizanidin ali pramipeksol.

13. Spojina za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 7, ali farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 9 ali 10, pri čemer zdravljenje vključuje zmanjševanje simptomov povezanih z ataksičnimi motnjami.
14. Spojina ali farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 13, pri čemer zdravljenje zagotavlja izboljšanje hoje, ravnotežja, koordinacije okončin in/ali govora.
15. Spojina za uporabo po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 7 ali farmacevtski sestavek za uporabo po zahtevku 9 ali 10, pri čemer je rezultat zdravljenja povečano obdobje med epizodami ataksičnih motenj.