



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20180524 T1

HR P20180524 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.05.2018.

(21) Broj predmeta: P20180524T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 29.03.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012051283
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.01.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12701884.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.01.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012101239
Datum međunarodne objave: 02.08.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2668184 A1
Datum objave europske prijave patenta: 04.12.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2668184 B1
Datum objave europskog patenta: 10.01.2018.

(31) Broj prve prijave: 1150651

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.01.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta:

Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, FR

(72) Izumitelji:

El Bachir Kaloun, 42 rue de Beaucru, 31120 Roquettes, FR
Karim Bedjeguelal, 40 rue Henri Bergson, 31400 Toulouse, FR
Rémi Rabot, Appartement B205 16 rue des Saules, 31400 Toulouse, FR
Anna Kruczynski, 7 Résidence Castel Trompette, 31450 Pompertuzat, FR
Philippe Schmitt, 22 Chemin du Douyssat, 31560 Nailloux, FR
Michel Perez, 45 chemin de la Pique, 81100 Castres, FR
Nicolas Rahier, 6 impasse bellevue, 31450 Ayguesvives, FR
Modrušan & Filipčić IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

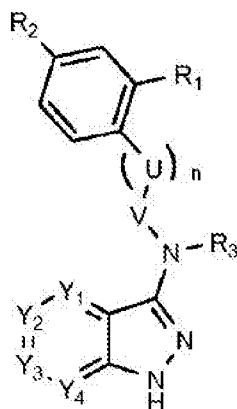
(54) Naziv izuma:

DERIVATI TIP A ZAINDAZOLA ILI DIAZAINDAZOLA KAO LIJEK

HR P20180524 T1

PATENTNI ZAHTEJVI

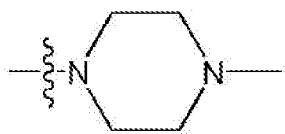
1. Spoj sljedeće opće formule (I):



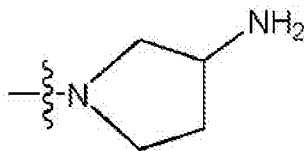
(I)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, njegov tautomer, ili stereoisomer ili smjesa njegovih stereoisomera u bilo kojim omjerima, kao što je smjesa enantiomera, posebno racemična smjesa, pri čemu:

- Y_1 i Y_4 svaki predstavlja, neovisno jedan od drugoga, skupinu CH ili dušikov atom,
- Y_2 predstavlja skupinu C-X-Ar te Y_3 predstavlja dušikov atom ili skupinu C-W, ili Y_2 predstavlja dušikov atom ili skupinu CH te Y_3 predstavlja skupinu C-X-Ar,
- uz uvjet da:
 - najmanje jedan a najviše dvije od skupina Y_1 , Y_2 , Y_3 i Y_4 predstavljaju dušikov atom, te
 - Y_2 i Y_4 ne mogu istodobno predstavljati dušikov atom,
- Ar predstavlja arilnu ili heteroarilnu skupinu koja može biti supstituirana s jednom ili više skupina odabranih od atoma halogena, (C_1-C_6) alkil, (C_1-C_6) halogenalkil, (C_1-C_6) halogenalkoksi, (C_1-C_6) halogentioalkoksi, CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} , $CONR_{16}R_{17}$, SO_2R_{18} , $SO_2NR_{19}R_{20}$, COR_{21} , $NR_{22}COR_{23}$, $NR_{24}SO_2R_{25}$, te $R_{26}NR_{27}R_{28}$ i/ili može biti fuzionirani heterociklil,
- X predstavlja divalentnu skupinu odabranu od O, S, S(O), S(O)₂, NR_4 , S(NR_4), S(O)(NR_4), S(O)₂(NR_4), NR_4S , $NR_4S(O)$, $NR_4S(O)_2$, CH_2 , CH_2S , $CH_2S(O)$, $CH_2S(O)_2$, SCH_2 , S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$, CH_2O , OCH_2 , NR_4CH_2 te CH_2NR_4 ,
- W predstavlja skupine R_5 , SR_5 , OR_5 ili NR_5R_6 ,
- U predstavlja skupine CH_2 ili NH,
- V predstavlja C(O),
- n predstavlja 0,
- R_1 predstavlja vodikov atom, ili skupinu NR_7R_8 ,
- R_2 predstavlja jednu od sljedećih skupina: NH_2 , $NH(CH_2)_3NMe_2$, $NMe(CH_2)_3NMe_2$, NO_2 ,



ili



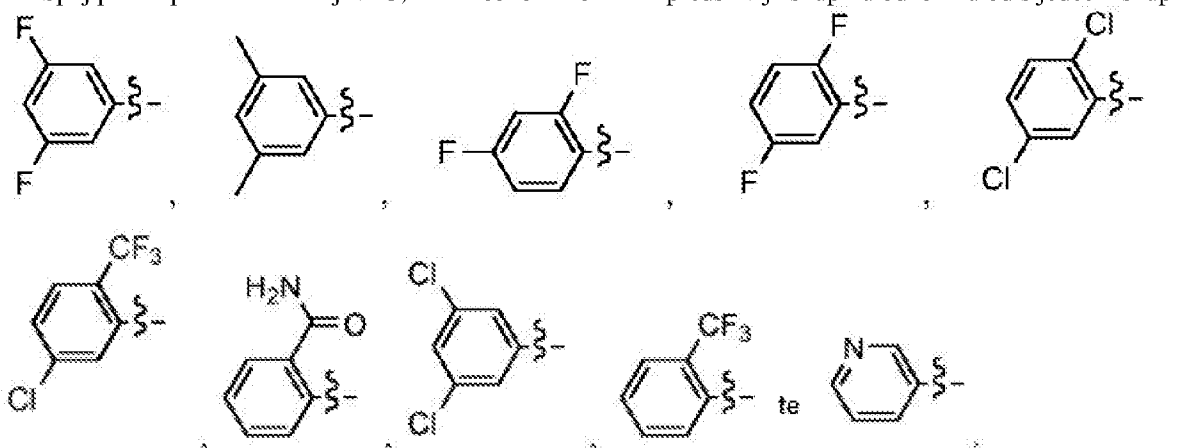
- R_3 predstavlja H,
- R_4 , R_{11} do R_{25} te R_{27} do R_{28} svaki predstavlja, neovisno jedan od drugoga, vodikov atom ili (C_1-C_6) alkilnu skupinu,
- R_5 i R_6 svaki predstavlja, neovisno jedan od drugoga, vodikov atom ili (C_1-C_6) alkilnu skupinu, koja može biti supstituirana arilnom skupinom ili može biti supstituirana benzilnom skupinom,
- R_7 i R_8 svaki predstavlja, neovisno jedan od drugoga, vodikov atom ili koji može biti supstituiran (C_1-C_6) alkilnom skupinom ili (C_3-C_{12}) cikloalkilnom skupinom ili može biti supstituiran heterociklilom, te
- R_{26} predstavlja (C_1-C_6) alkilnu skupinu.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačeno time da

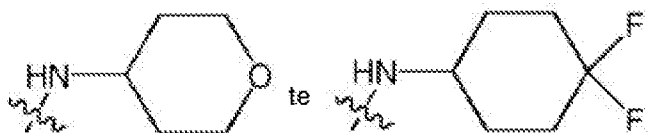
- Y_1 i/ili $Y_4 = N$,

- $Y_2 = CH$ ili $C-X-Ar$, te
- $Y_3 = C-W$ ili $C-X-Ar$.

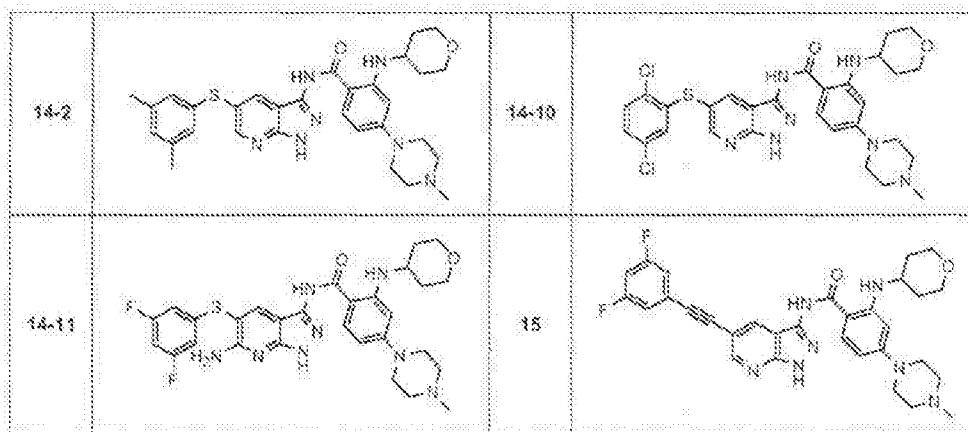
3. Spoj prema bilo patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da **X** predstavlja divalentnu skupinu odabranu od S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, CH₂O, CH₂NR₄, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, OCH₂, NR₄CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, te C≡C; pogotovo od S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, OCH₂, te NR₄CH₂, pri čemu je prvi atom tih skupina vezan na atom C lanca C-X-Ar.
4. Spoj prema patentnom zahtjevu 3, **naznačeno time** da **X** predstavlja divalentnu skupinu odabranu od S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, i C≡C, pri čemu je prvi atom tih skupina vezan na atom C lanca C-X-Ar.
5. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da **Ar** predstavlja arilnu skupinu, kao što je fenil, koja može biti supstituirana s jednom ili više skupina odabranih od atoma halogena, (C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)halogenalkil, (C₁-C₆)halogenalkoksi, (C₁-C₆)halogentioalkoksi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃ i NR₂₄SO₂R₂₅; ili skupinu koja je piridin.
6. Spoj prema patentnom zahtjevu 5, **naznačeno time** da **Ar** predstavlja skupinu odabranu od sljedećih skupina:

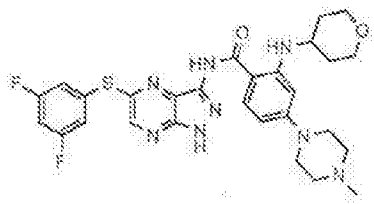
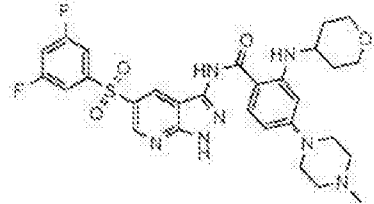
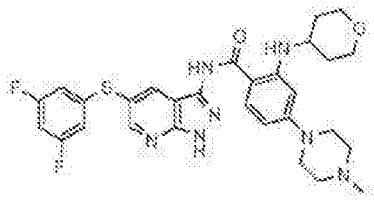
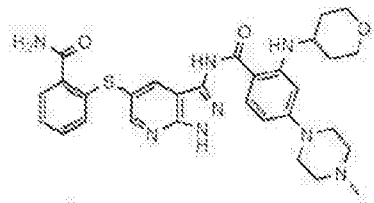
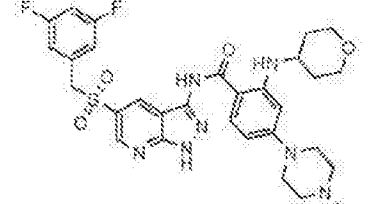
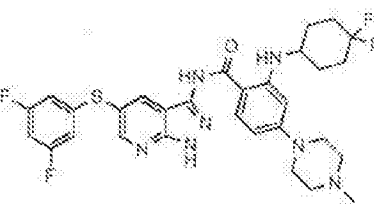
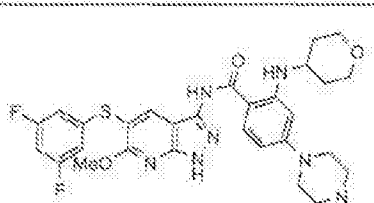
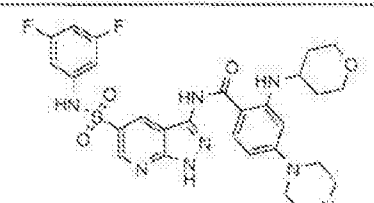
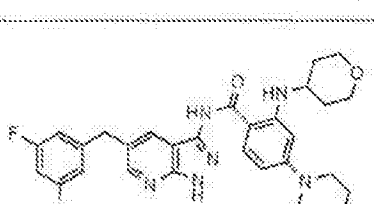
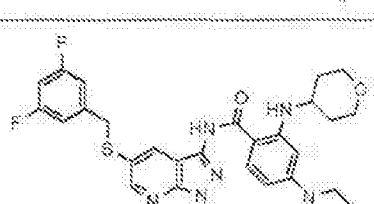
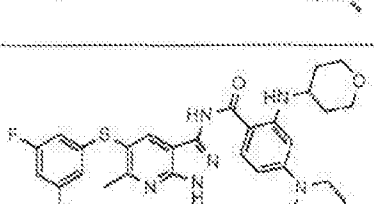
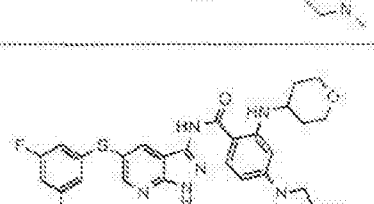


7. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačeno time** da **W** predstavlja skupine R₅, SR₅, OR₅ ili NR₅R₆, s tim da **R₅** i **R₆** predstavljaju, neovisno jedan od drugoga, vodikov atom ili (C₁-C₆)alkilnu skupinu.
8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačeno time** da **R₇** predstavlja vodikov atom, a **R₈** predstavlja (C₃-C₁₂)cikloalkilnu skupinu ili koja može biti supstituirana heterociklilom.
9. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačeno time** da **R₁** predstavlja jednu od sljedećih skupina:

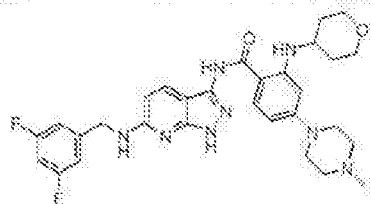
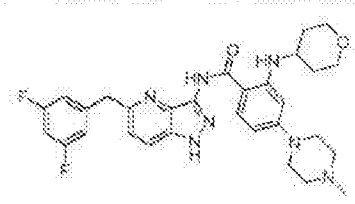
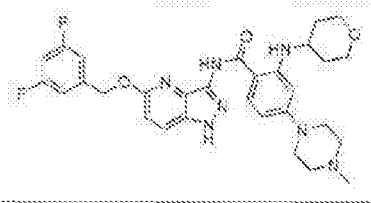
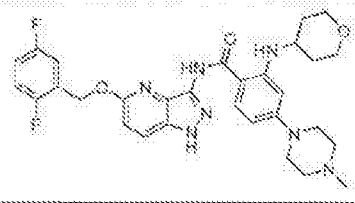
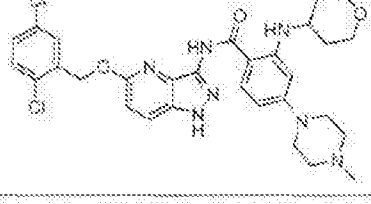
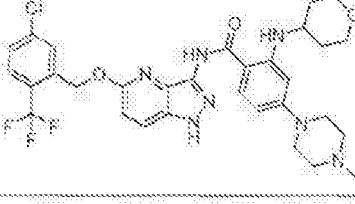
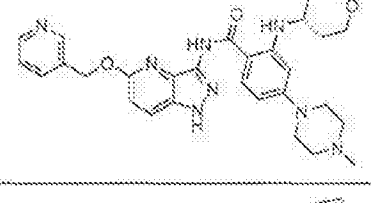
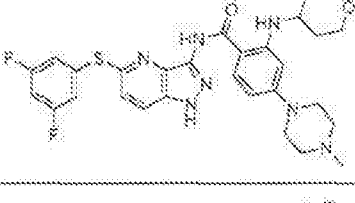
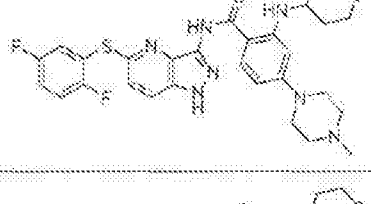
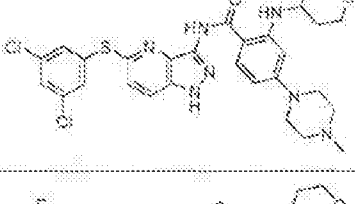
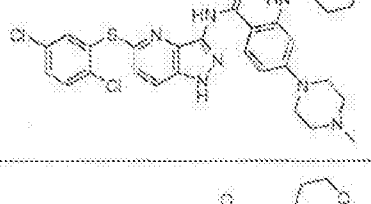
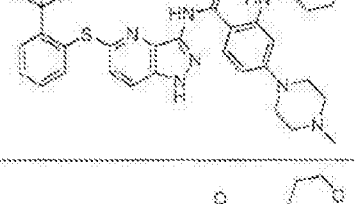
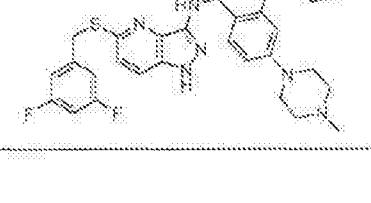
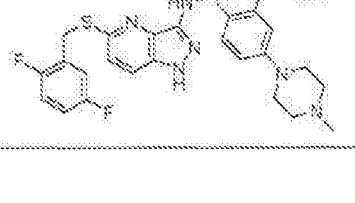


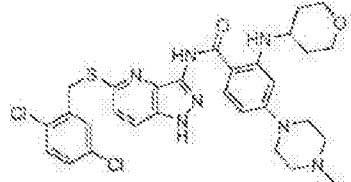
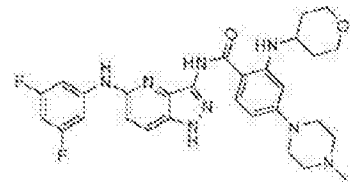
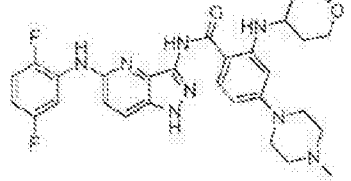
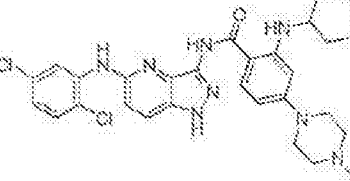
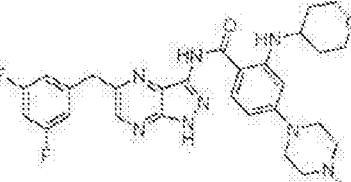
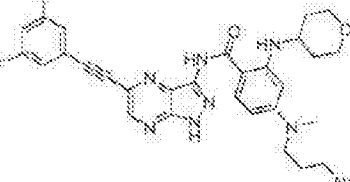
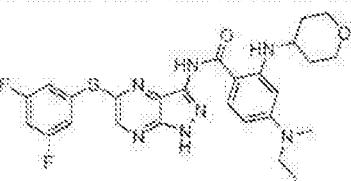
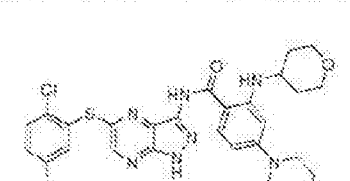
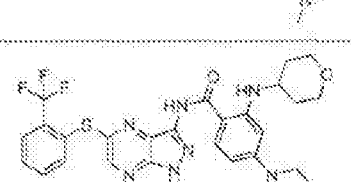
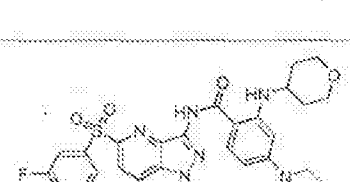
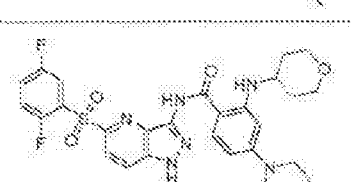
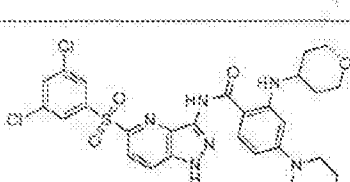
10. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačeno time** da je odabran od sljedećih spojeva:

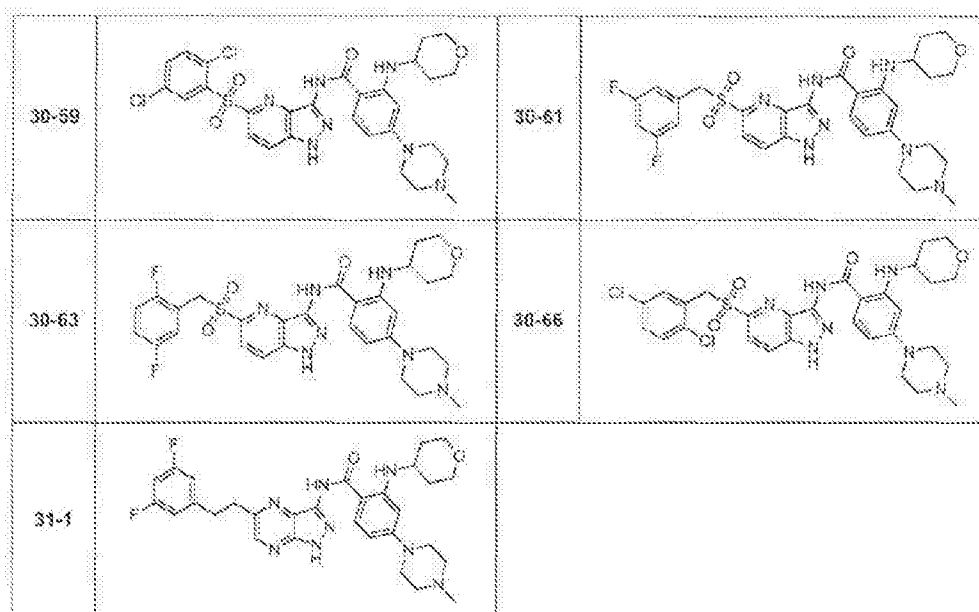


27		27-1	
30		30-1	
30-3		30-4	
30-5		30-8	
30-9		30-10	
30-12		30-a	

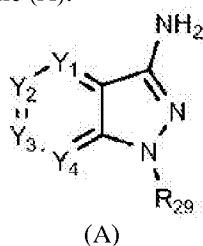
31		35	
26-12		30-69	
27-2		27-3	
27-4		30-73	
14bis		30-70	
30-71		30-72	

27-5		30-13	
30-14		30-16	
30-18		30-20	
30-22		30-24	
30-26		30-28	
30-30		30-32	
30-34		30-36	

30-38		30-40	
30-42		30-44	
30-46		30-48	
30-50		30-51	
30-52		30-53	
30-55		30-57	

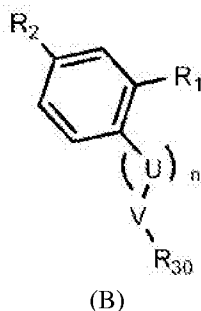


11. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, za upotrebu kao lijek.
12. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, za upotrebu kao lijek namijenjen liječenju karcinoma, upalnih i neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova bolest, posebice karcinoma.
13. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, za upotrebu kao inhibitor kinaza kao što je ALK, Abl i/ili c-Src.
14. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, za upotrebu kao lijek namijenjen liječenju bolesti povezane s kinazom kao što je ALK, Abl i/ili c-Src.
15. Farmaceutski pripravak koji sadrži najmanje jedan spoj formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, i najmanje jedan farmaceutski prihvatljiv ekscipijens.
16. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 15, koji dalje sadrži najmanje jedan drugi aktivni sastojak kao što je antikancerogeno sredstvo.
17. Farmaceutski pripravak koji sadrži:
 - (i) najmanje jedan spoj formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, te
 - (ii) najmanje jedan drugi aktivni sastojak, kao što je antikancerogeno sredstvo, kao kombinirani proizvod za istodobnu, odvojenu ili sekvencijalnu upotrebu.
18. Metoda pripreme spoja formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, koja obuhvaća sljedeće sukcesivne korake:
 - (a1) povezivanje između spoja sljedeće formule (A):

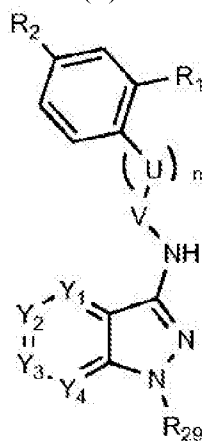


u kojoj Y_1 , Y_2 , Y_3 i Y_4 jesu kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1, te R_{29} predstavlja vodikov atom ili N-zaštićenu skupinu,

sa spojem sljedeće formule (B):



u kojoj R_1 , R_2 , U , V i n jesu kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1, te $R_{30} = OH$ ili izlazna skupina kao što je Cl, da bi nastao spoj sljedeće formule (C):



(C)

u kojoj Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , U , V i n jesu kao što je definirano u patentnom zahtjevu 1, te R_{29} jest takav kao što je gore definirano,

- (b1) moguće uklanjanje zaštitne skupine s dušikova atoma koji nosi R_{29} skupinu i predstavlja N-zaštićenu skupinu da bi nastao spoj formule (I),
- (c1) moguća tvorba soli spoja formule (I) dobivena u prethodnom koraku da bi nastala farmaceutski prihvatljiva sol od istoga.