



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140114 T1

HR P20140114 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.03.2014.

(21) Broj predmeta: P20140114T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 06.02.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2011022137
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.01.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11701347.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.01.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011097079
Datum međunarodne objave: 11.08.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2531501 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.12.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2531501 B1
Datum objave europskog patenta: 20.11.2013.

(31) Broj prve prijave: 300869 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.02.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

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

(72) Izumitelj:

**Edcon Chang, Takeda San Diego Inc., 10410 Science Center Drive, San
Diego, CA 92121, US**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

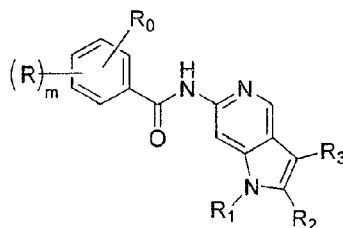
(54) Naziv izuma:

INHIBITORI KINAZE 1 KOJI REGULIRAJU SIGNAL APOPTOZE

HR P20140114 T1

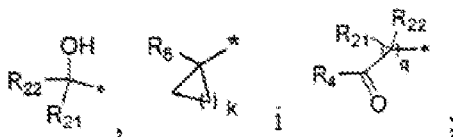
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj sa formulom:



njegov stereoizomer ili farmaceutski prihvatljiva sol od spoja ili stereoizomer, **naznačen time** da m je 0, 1, ili 2;

R₀ je odabran iz skupine koja sadrži



svaki R je neovisno odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nitro, halo, cijano, (C₁₋₆)alkoksi, (C₄₋₆)ariloksi, hetero(C₁₋₅)ariloksi, (C₁₋₆)alkil, amino(C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, (C₄₋₆)aril(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)aril(C₁₋₃)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil, (C₄₋₆)aril, i hetero(C₁₋₅)aril, svaki nesupstituiran ili supstituiran sa 1-3 supstituenta neovisno odabrana iz skupine koja sadrži hidroksi, halo, (C₁₋₆)alkoksi, halo(C₁₋₆)alkoksi, amino, (C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, perhalo(C₁₋₆)alkil, amino(C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkoksi, halo(C₁₋₆)alkoksi, perhalo(C₁₋₆)alkoksi, (C₃₋₆)cikloalkil, R₉-karbonil(C₁₋₆)alkil, R₉-sulfonil(C₁₋₆)alkil, R₉-karbonil, te R₉-sulfonil;

R₁ je odabran iz skupine koja sadrži cijano, (C₁₋₆)alkil, (C₂₋₆)alkenil, (C₃₋₆)cikloalkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil, (C₄₋₆)cikloalkenil, (C₄₋₆)cikloalkenil, sulfonil, hetero(C₃₋₅)cikloalkenil, (C₄₋₆)aril, te hetero(C₁₋₅)aril, svaki nesupstituiran ili supstituiran sa 1-3 supstituenta neovisno odabrana iz skupine koja sadrži hidroksi, halo, cijano, amino, karbonilamino, sulfonilamino, (C₃₋₆)cikloalkil, (C₄₋₆)aril, oksikarbonil, hidroksikarbonil, aminokarbonil, sulfonil, aminosulfonil, pri čemu su amino, karbonilamino, sulfonilamino, oksikarbonil, aminokarbonil, sulfonil, te aminosulfonil svaki nesupstituiran ili dodatno supstituiran sa 1-2 supstituenta neovisno odabrana iz skupine koja sadrži (C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, perhalo(C₁₋₆)alkil, te (C₃₋₆)cikloalkil;

R₂ je odabran iz skupine koja sadrži vodik, halo, nitro, cijano, tio, okso, hidroksi, karboniloksi, (C₁₋₆)alkoksi, (C₄₋₆)ariloksi, hetero(C₁₋₅)ariloksi, karbonil, oksikarbonil, aminokarbonil, sulfonil, sulfonil, (C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkil, karbonil(C₁₋₆)alkil, tiokarbonil(C₁₋₆)alkil, sulfonil(C₁₋₆)alkil, sulfonil(C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil(C₁₋₃)alkil, (C₄₋₆)aril(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)aril(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil, (C₄₋₆)aril, te hetero(C₁₋₅)aril, svaki nesupstituiran ili supstituiran sa 1-3 supstituenta od kojih je svaki neovisno odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nesupstituiran amino, monosupstituiran amino, di-supstituiran amino, (C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil i (C₄₋₆)aril, uz uvjet da kada R₃ je vodik i R₁ je alkil, R₂ nije aril, heteroaril, ili heterocikal;

R₃ je odabran iz skupine koja sadrži vodik, halo, nitro, cijano, tio, okso, hidroksi, karboniloksi, (C₁₋₆)alkoksi, (C₄₋₆)ariloksi, hetero(C₁₋₅)ariloksi, karbonil, oksikarbonil, aminokarbonil, sulfonil, sulfonil, (C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkil, karbonil(C₁₋₆)alkil, tiokarbonil(C₁₋₆)alkil, sulfonil(C₁₋₆)alkil, sulfonil(C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil(C₁₋₃)alkil, (C₄₋₆)aril(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)aril(C₁₋₃)alkil, hetero(C₁₋₅)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil, (C₄₋₆)aril, te hetero(C₁₋₅)aril, svaki nesupstituiran ili supstituiran sa 1-3 supstituenta koji su svaki neovisno odabrani iz skupine koja sadrži hidroksi, halo, (C₁₋₆)alkil, halo(C₁₋₆)alkil, perhalo(C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, hetero(C₁₋₅)cikloalkil, (C₄₋₆)aril, te hetero(C₁₋₅)aril;

R₄ je odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nesupstituiran amino, (C₁₋₆)alkilamino, (di-(C₁₋₆)alkil)amino, (C₁₋₆)alkoksi, te (C₁₋₆)alkil;

R₈ je -(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₉ je odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nesupstituiran amino, (C₁₋₆)alkilamino, (di-(C₁₋₆)alkil)amino, (C₁₋₆)alkoksi, te (C₁₋₆)alkil;

R₁₀ je odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nesupstituiran amino, (C₁₋₆)alkilamino, (di-(C₁₋₆)alkil)amino, (C₁₋₆)alkoksi, te (C₁₋₆)alkil;

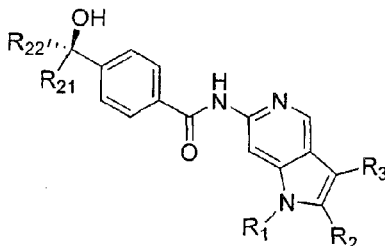
R₂₁ je odabran iz skupine koja sadrži -C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_p-C(R₂₃)₃, -(CR₂₃R_{23'})_pOH, -(CR₂₃R_{23'})_pC(O)R₁₀, -(CR₂₃R_{23'})_pS(O)₂R₁₀, te -O(CR₂₃R_{23'})_pOH;

R₂₂ je odabran iz skupine koja sadrži vodik, (C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkil i halo(C₁₋₆)alkil;

R₂₃ i R_{23'} su svaki neovisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, halo, hidroksi, (C₁₋₆)alkil, te (C₁₋₆)cikloalkil;

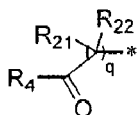
k je 1, 2, 3, ili 4;
 p je 1, 2, 3, ili 4; i
 q je 1, 2, 3 ili 4.

2. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da ima formulu:



njegov stereoisomer ili farmaceutski prihvatljiva sol od spoja ili stereoisomer.

3. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema zahtjevu 1, **naznačen time** da svaki R je neovisno odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, nitro, halo, cijano, (C₁₋₆)alkoksi, -OCHF₂, -OCF₃, (C₁₋₆)alkil, hidroksi(C₁₋₆)alkil, -CHF₂, -CF₃, -C(CH₃)(OH)CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, -C(O)OCH₃, -OCH(CH₃)₂, amino(C₁₋₆)alkil, hidroksikarbonilamino(C₁₋₆)alkil, (C₁₋₆)alkoksikarbonilamino(C₁₋₆)alkil, te (C₁₋₆)alkilkarbonilamino(C₁₋₆)alkil.
4. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, **naznačen time** da R₁ je odabran iz skupine koja sadrži (C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, (C₃₋₆)cikloalkil(C₁₋₆)alkil i (C₁₋₆)alkilsulfonyl(C₁₋₆)alkil, svaki nesupstituiran, ili mono- ili di-(C₁₋₆)alkil supstituiran.
5. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4, **naznačen time** da R₂ je halo ili vodik.
6. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** da R₃ je odabran iz skupine koja sadrži vodik, halo, (C₁₋₆)alkil, (C₃₋₆)cikloalkil, te (C₃₋₆)cikloalkil(C₁₋₃)alkil.
7. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 i 3-6, **naznačen time** da R₀ je



i

R₄ je odabran iz skupine koja sadrži hidroksi, (C₁₋₆)alkil, nesupstituiran amino, (C₁₋₆)alkilamino, te (di-(C₁₋₆)alkil) amino.

8. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1-7, **naznačen time** da R₂₁ je odabran iz skupine koja sadrži metil, -CH₂OH, te -CH₂CH₂OH.
9. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, **naznačen time** da R₂₁ je hidroksimetil.
10. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9, **naznačen time** da R₂₂ je odabran iz skupine koja sadrži (C₁₋₃)alkil i hidroksi(C₁₋₃)alkil.
11. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9, **naznačen time** da R₂₂ je odabran od vodika, metila, te CF₃.
12. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da je odabran iz skupine koja sadrži:
 N-(1-(ciklopropilmetil)-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(3-bromo-1-(ciklopropilmetil)-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(3-bromo-1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(1-etil-3-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-kloro-1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(3-bromo-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-bromo-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(1-ciklopropil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-benzamid;
 N-(1,3-dimetil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-bromo-1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 4-(2-hidroksipropan-2-il)-N-(1-(metilsulfonylmetil)-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-bromo-1-ciklopropil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-kloro-1-ciklopropil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(3-kloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 N-(2,3-dikloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(2-hidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (S)-N-(3-kloro-1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;

(R)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-N-(1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-3-metil-benzamid;
 N-(3-kloro-1-ciklopropil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)-benzamid;
 (S)-N-(3-kloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (S)-N-(2,3-dikloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-kloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(2,3-dikloro-1-metil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-benzamid;
 (R)-N-(3-kloro-1-etil-1H-pirol[3,2-c]piridin-6-il)-4-(1,2-dihidroksipropan-2-il)-3-metilbenzamid;
 stereoisomer bilo kojeg od gore navedenih spojeva; te

farmaceutski prihvatljiva sol bilo kojeg od gore navedenih spojeva ili stereoisomera.

- 10 13. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži spoj ili farmaceutski prihvatljivu sol kako je definirano u bilo kojem zahtjevu od 1-12, te farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
14. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol kako je definirano u bilo kojem zahtjevu od 1-12, **naznačen time** da je za upotrebu kao medikament.
- 15 15. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol kako je definirano u bilo kojem zahtjevu od 1-12 **naznačen time** da je za upotrebu za liječenje bolesnih stanja odabranih iz skupine koja sadrži dijabetes, dijabetes melitus tip 2, dijabetičku dislipidemiju, smanjenu toleranciju na glukozu (IGT), poremećaj glukoze natašte (IFG), metaboličku acidozu, ketozu, regulaciju apetita, pretilost, dijabetičku neuropatiju, dijabetičku retinopatiju, upalnu bolest crijeva, Crohnovu bolest, kemoterapijom inducirani enteritis, oralni mukozitis, sindrom kratkog crijeva, bolest bubrega, hiperlipidemiju, aterosklerozu, hipertenziju, infarkt miokarda, anginu pectoris, cerebralni infarkt, cerebralnu apopleksiju, metabolički sindrom, akutni pankreatitis, kronični pankreatitis, astmu, alergije, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, respiratorni distres sindrom kod odraslih, Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), epilepsiju, konvulzije, Huntingtonovu bolest, poliglutaminske bolesti, traumatsku ozljedu mozga, ishemijski i hemoragijski udar, cerebralne ishemije, apoptozom uzrokovane neurodegenerativne bolesti, te neurodegenerativne bolesti uzrokovane traumatskom ozljedom, akutnu hipoksiju, ishemiju, te neurotoksičnost glutamata; glomerulonefritis, reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, skleroderma, kronični tiroiditis, Gravesovu bolest, autoimuni gastritis, autoimunu hemolitičku anemiju, autoimunu neutropeniju, trombocitopeniju, atopijski dermatitis, kronični aktivni hepatitis, miastenija gravis, multipla sklerozu, Crohnovu bolest, psorijazu, bolest davatelja protiv primatelja, Sjogrenov sindrom, osteoporoza, osteoartritis, poremećaj koštanog sustava povezan sa multiplim mijelomom, sepsu, septički šok, šigelozu, edem, analgeziju, groznicu i bol, neuromuskularnu bol, glavobolje, bol uzrokovanu rakom, zubobolju, bol i artritis, kardijalnu hipertrofiju, miokardijalnu ishemiju, hipoksiju organa, vaskularnu hiperplaziju, ishemiju jetre, bolesti jetre, kongestivno zatajenje srca, te agregaciju trombocita induciranu trombinom.