



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20131182 T1

HR P20131182 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01) **C07D 237/20** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01) **C07D 237/06** (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01) **C07D 235/04** (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 17.01.2014.

(21) Broj predmeta: P20131182T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 12.12.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR2008001172
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.08.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08845285.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.08.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009056692
Datum međunarodne objave: 07.05.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2178881 A2
Datum objave europske prijave patenta: 28.04.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2178881 B1
Datum objave europskog patenta: 02.10.2013.

(31) Broj prve prijave: 0705789
0801819

(32) Datum podnošenja prve prijave: 09.08.2007.
02.04.2008.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR

**Eva Albert, c/o Sanofi-Aventis Département brevets, 174 avenue de
france, 75013 Paris, FR**

**Eric Bacque, c/o Sanofi-Aventis Département brevets, 174 avenue de
france, 75013 Paris, FR**

**Conception Nemecek, c/o Sanofi-Aventis Département brevets, 174
avenue de france, 75013 Paris, FR**

**Antonio Ugolini, c/o Sanofi-Aventis Département brevets, 174 avenue de
france, 75013 Paris, FR**

**Sylvie Wentzler, c/o Sanofi-Aventis Département brevets, 174 avenue de
france, 75013 Paris, FR**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

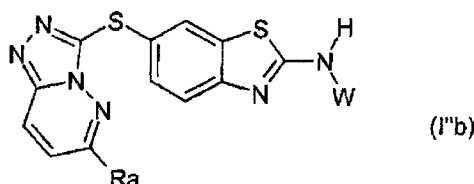
(54) Naziv izuma:

**NOVI DERIVATI 6-TRIAZOLOPIRIDAZINSULFANILBENZOTIAZOLA I -BENZIMIDAZOLA,
POSTUPAK NJIHOVOG DOBIVANJA I PRIMJENA KAO MEDIKAMENATA I FARMACEUTSKIH
PRIPRAVAKA, TE NOVA UPOTREBA KAO INHIBITORA MET**

HR P20131182 T1

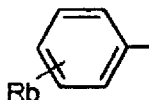
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Produkti formule (I''b):



naznačeni time što

Ra predstavlja atom vodika ili inače atom klora ili inače radikal:



gdje Rb predstavlja atom halogena ili S-heteroarilni radikal, izborno supstituiran s radikalom kojeg se bira između atoma halogena i radikala: hidroksila, alkila i alkoksi, koji sadrže od 1 do 4 atoma ugljika, NH₂, NHalk i N(alk)₂; W predstavlja atom vodika ili alkilni radikal ili radikal COR, gdje R predstavlja:

- alkilni radikal, izborno supstituiran s OCH₃ ili NR₃R₄;
- cikloalkilni radikal;
- alkoksi radikal, izborno supstituiran s OCH₃ ili NR₃R₄, tj. radikal O-(CH₂)_n-OCH₃ ili radikal O-(CH₂)_n-NR₃R₄; O-fenilni radikal ili O-(CH₂)_n-fenilni radikal, gdje n predstavlja cijeli broj od 1 do 2;
- ili radikal NR₁R₂, gdje su R₁ i R₂ takvi da jedan od R₁ i R₂ predstavlja atom vodika, cikloalkilni radikal ili alkilni radikal, a drugi od R₁ i R₂ predstavlja alkilni radikal, izborno supstituiran s NR₃R₄, ili inače R₁ i R₂, s atomom dušika na kojeg su vezani, tvore 3- do 10-eročlani prstenasti radikal, koji izborno sadrži jedan ili više drugih heteroatoma, koje se bira između O, S, N i NH;

gdje je NR₃R₄ takav da R₃ i R₄, koji mogu biti isti ili različiti, predstavljaju atom vodika ili alkilni radikal, ili inače R₃ i R₄, s atomom dušika na kojeg su vezani, tvore prstenasti radikal koji izborno sadrži jedan ili više drugih heteroatoma, koje se bira između O, S, N i NH, gdje je taj radikal, uključujući moguće NH kojeg sadrži, izborno supstituiran s jednim ili više radikala, koje se bira između alkilnih radikala;

gdje termin "alkilni radikal" ili "Alk" označuje alkilni radikal koji sadrži od 1 do 6 atoma ugljika;

gdje termin "cikloalkilni radikal" označuje zasićeni karbociklički radikal koji sadrži od 3 do 10 atoma ugljika;

gdje termin "alkoksi" označuje radikal koji sadrži od 1 do 4 atoma ugljika;

gdje termin "heteroaril" označuje 5- do 12-eročlani monociklički ili biciklički radikal;

gdje navedeni produkti formule (I''b) mogu biti u bilo kojem od mogućih racemičnih, enantiomernih i diastereoizomernih izomernih oblika, a također i u obliku adicijskih soli s mineralnim i organskim kiselinama ili s mineralnim i organskim bazama navedenih produkata formule (I''b).

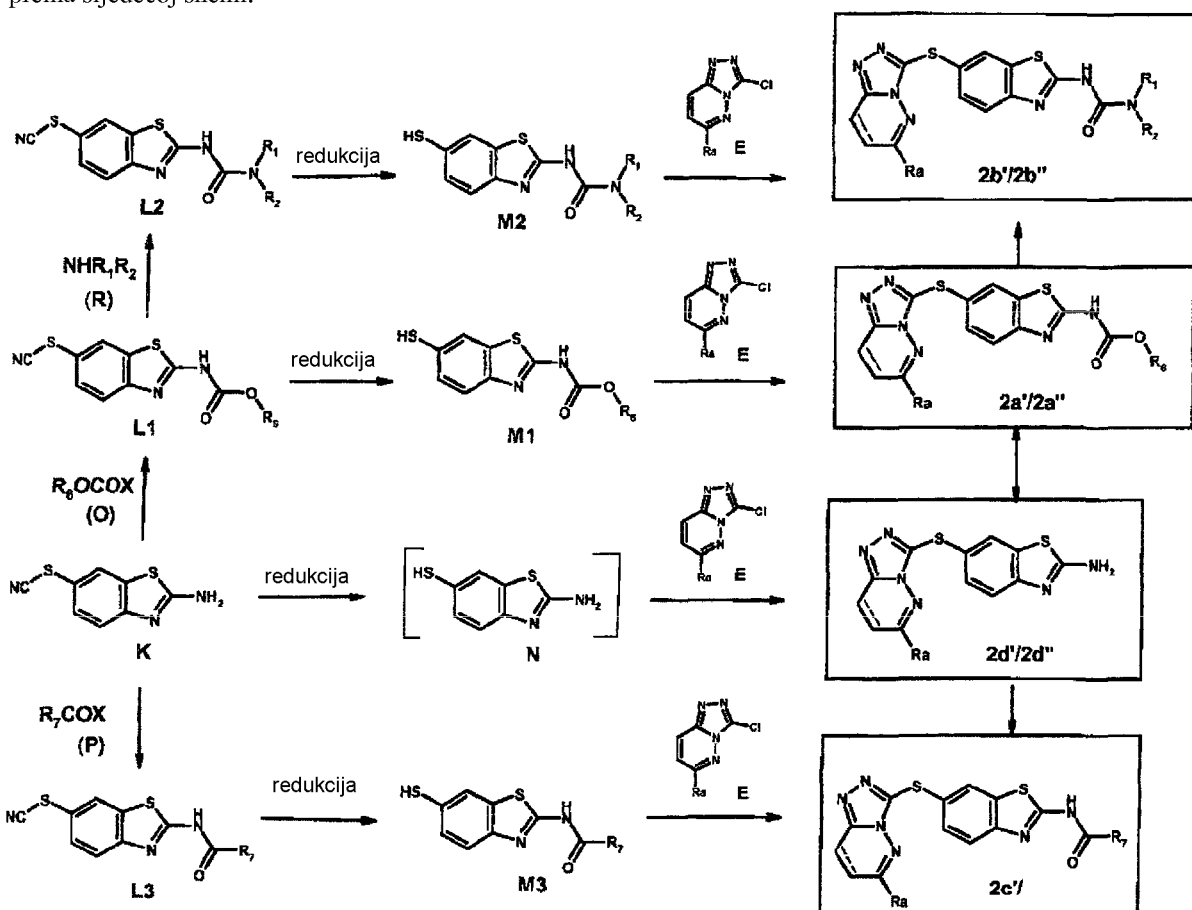
2. Produkti formule (I''b) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeni time** što imaju sljedeće formule:

- metil-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)karbamat
- 1,1-dimetiletil-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)karbamat
- 6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amin
- 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-{[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea
- 1-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea
- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 2-morfolin-4-iletil-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)karbamat
- 1-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]urea
- *N*-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamid
- 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorfenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- fenil-6-{[6-(4-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)karbamat
- *N*-(6-{[6-(4-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamid
- 6-{[6-(3-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amin
- *N*-(6-{[6-(4-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-karboksamid
- 6-{[6-(2-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amin
- *N*-(6-{[6-(4-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciklopropankarboksamid
- 1-(6-{[6-(3-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- *N*-(6-{[6-(3-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamid
- *N*-(6-{[6-(4-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamid
- *N*-(6-{[6-(3-fluorfenil)][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciklopropankarboksamid

a također i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim i organskim kiselinama ili s farmaceutski prihvatljivim mineralnim i organskim bazama navedenih produkata formule (I^{nb}).

3. Postupak dobivanja produkata formule (I^b) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se provodi prema sljedećoj shemi:



gdje supstituenti Ra, R1 i R2 imaju značenja iznijeta u patentnom zahtjevu 1, supstituent R6 predstavlja alkilni radikal, izborno supstituiran sa skupinom NR3R4 ili OCH₃, fenilni radikal ili -(CH₂)_n-fenilni radikal, a n predstavlja cijeli broj od 1 do 2, supstituent R7 predstavlja cikloalkilni ili alkilni radikal, izborno supstituiran s radikalom NR3R4 ili OCH₃, gdje R3 i R4 imaju značenja iznijeta u patentnom zahtjevu 1, a n predstavlja cijeli broj od 1 do 2;

u spojevima formula 2a'', 2b'', 2c'' i 2d'', predstavlja dvostruku vezu,

gdje se podrazumijeva da

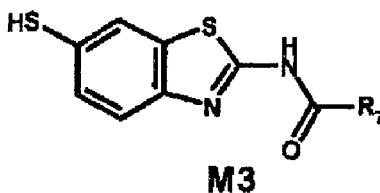
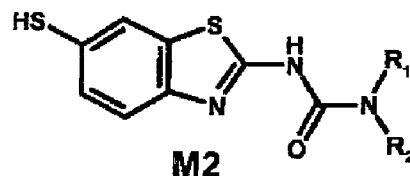
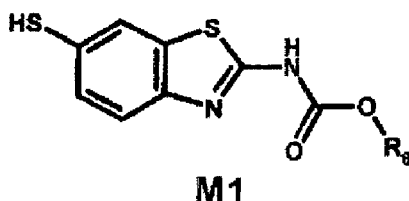
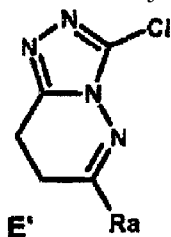
- redukciju spojeva formula (L1), (L2) odnosno (L3) kako bi se dobilo spojeve (M1), (M2) i (M3) se provodi DL-ditiotreitolom, u prisutnosti natrijevog dihidrogenkarbonata, u otapalu i na temperaturi u području oko 80 °C,
- redukciju spoja K kako bi se dobilo spoj (N) se provodi natrijevim borohidridom u otapalu, u prisutnosti baze i na temperaturi u području 95 °C ili između 20 °C i 95 °C,

gdje se podrazumijeva da se, ako je poželjno i ako je nužno, tako dobivene međuprodukte ili produkte formule (I''b) može podvrgnuti postupcima iznjetim gore, kako bi se dobilo druge međuprodukte ili druge produkte formule (I''b), jednoj ili više reakcija prevođenja poznatih stručnjacima, osobito:

- a) reakciji esterifikacije kiselinske funkcionalne skupine,
- b) reakciji saponifikacije esterske funkcionalne skupine u kiselinsku funkcionalnu skupinu,
- c) reakciji redukcije slobodne ili esterificirane karboksilne funkcionalne skupine u alkoholnu funkcionalnu skupinu,
- d) reakciji prevođenja alkoksi funkcionalne skupine u hidroksilnu funkcionalnu skupinu, ili alternativno hidroksilne funkcionalne skupine u alkoksi funkcionalnu skupinu,
- e) reakciji uklanjanja zaštitnih skupina koje mogu biti vezane na zaštićenim reaktivnim funkcionalnim skupinama,
- f) reakciji osoljavanja s mineralnom ili organskom kiselinom ili s bazom kako bi se dobilo odgovarajuću sol,
- g) reakciji razdvajanja racemičnih oblika kako bi se razdvojilo produkte,

gdje tako dobiveni navedeni produkti formule (I''b) mogu biti u bilo kojem od mogućih racemičnih, enantiomernih i diastereoizomernih izomernih oblika.

4. Medikamenti, **naznačeni time** što su produkti formule (I''b) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 i 2, a također i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim i organskim kiselinama ili s farmaceutski prihvatljivim mineralnim i organskim bazama navedenih produkata formule (I''b).
5. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time** što, kao aktivni sastojak, sadrže najmanje jedan od produkata formule (I''b) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 i 2, ili farmaceutski prihvatljivu sol ovog produkta, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
6. Upotreba produkta formule (I''b) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 i 2, **naznačena time** što su produkti namijenjeni pripravi medikamenta namijenjenog upotrebi u liječenju ili sprječavanju bolesti koju se bira iz sljedeće skupine: poremećaji proliferacije krvnih žila, fibrozni poremećaji, poremećaji proliferacije "mezangijskih" stanica, metabolički poremećaji, alergije, astma, tromboza, bolesti živčanog sustava, retinopatija, psorijaza, reumatoidni artritis, dijabetes, mišićna degeneracija i rak.
7. Upotreba produkta formule (I''b) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 i 2, **naznačena time** što su produkti namijenjeni pripravi medikamenta namijenjenog upotrebi u liječenju raka.
8. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačena time** što je namijenjena liječenju čvrstih ili tekućih tumora.
9. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 7 ili 8, **naznačena time** što je namijenjena liječenju raka otpornog na citotoksična sredstva.
10. Upotreba u skladu s jednim ili više patentnih zahtjeva 7 do 9, **naznačena time** što je namijenjena liječenju primarnih tumora i/ili metastaza, osobito raka želuca, jetre, bubrega, jajnika, debelog crijeva, prostate i pluća (NSCLC i SCLC), glioblastoma, raka štitnjače, mokraćnog mjehura ili dojke, melanoma, limfoidnih ili mijeloidnih hematopoetskih tumora, sarkoma, raka mozga, grkljana ili limfnog sustava, raka kostiju i raka gušterače.
11. Upotreba produkata formule (I''b) u skladu s patentnim zahtjevima 1 i 2, **naznačena time** što su produkti namijenjeni pripravi medikamenata namijenjenih upotrebi u kemoterapiji raka.
12. Upotreba produkata formule (I''b) u skladu s patentnim zahtjevima 1 i 2, **naznačena time** što su produkti namijenjeni pripravi medikamenata namijenjenih upotrebi u kemoterapiji raka sami ili u kombinaciji.
13. Novi industrijski produkti, sintezni međuprodukti formula E', M1, M2 i M3:



naznačeni time što

R6 predstavlja alkilni radikal, izborno supstituiran sa skupinom NR₃R₄ ili OCH₃, fenilni radikal ili -(CH₂)_n-fenilni radikal, gdje n predstavlja cijeli broj od 1 do 2;

R7 predstavlja cikloalkilni ili alkilni radikal, izborno supstituiran s radikalom NR₃R₄ ili OCH₃; i

Ra, R1, R2, R3 i R4 imaju značenja iznijeta u patentnom zahtjevu 1.