



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20180341 T1



HR P20180341 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 471/08** (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01) **C07D 487/10** (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) **A61K 31/443** (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.04.2018.

(21) Broj predmeta: P20180341T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.02.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014031918
Datum podnošenja međunarodne prijave: 26.03.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14726246.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 26.03.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014160810
Datum međunarodne objave: 02.10.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2978752 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.02.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2978752 B1
Datum objave europskog patenta: 29.11.2017.

(31) Broj prve prijave: 201361806806 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 29.03.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361916715 P 16.12.2013. US

(73) Nositelj patenta:

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

(72) Izumitelji:

Jason W. Brown, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Melinda Davis, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Anthony Ivetac, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Benjamin Jones, Takeda San Diego Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Andre A. Kiryanov, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Jon Kuehler, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Marion Lanier, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Joanne Miura, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Sean Murphy, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

Xiaolun Wang, Takeda California Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US

(74) Zastupnik:

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

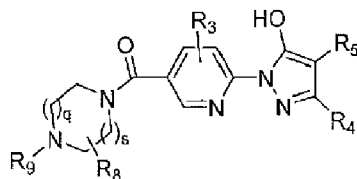
(54) Naziv izuma:

DERIVATI 6-(5-HIDROKSI-1H-PIRAZOL-1-IL)NIKOTINAMIDA I NJIHOVA UPORABA KAO INHIBITORA PHD

HR P20180341 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj prema formuli



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, naznačen time da

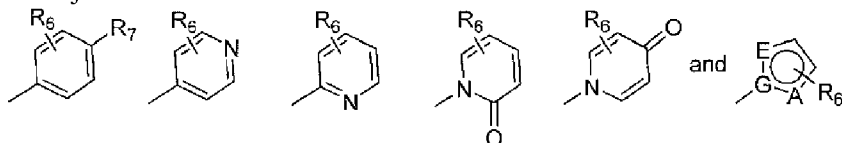
q je 0, 1, ili 2;

s je 0, 1, ili 2;

R₃, svaki puta, je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, hidroksil, amino, C₁₋₈ alkilamino, cijano, halo, proizvoljno supstituiran C₁₋₆ alkil, i C₁₋₄ alkoksi;

R₄ je odabran iz skupine koju čine vodik, cijano, halo, metil, etil, metoksi, i trifluorometil;

R₅ je odabran iz skupine koju čine



G je ugljik;

A je odabran iz skupine koju čine N, O, S, CR₆ i NR₆;

E je odabran iz skupine koju čine N, O, S, i CR₆;

pod uvjetom da samo jedan od A i E može biti O ili S;

ili G je N i A i E su CR₆;

ili G i A su N i E je CR₆;

ili G, A, i E su N;

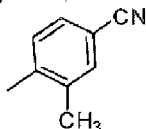
R₆, svaki puta, je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, cijano, halo, C₃₋₈ cikloalkil, proizvoljno supstituiran C₁₋₆ alkil, C₁₋₄ alkoksi, i trifluorometil;

R₇ je odabran iz skupine koju čine cijano i cijanometil;

R₈, svaki puta, je neovisno odabran iz skupine koju čine vodik, cijano, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, i trifluorometil; i

R₉ je odabran iz skupine koju čine vodik, C₁₋₆ alkil proizvoljno supstituiran s 1 do 3 fluoro, i C₃₋₈ cikloalkil.

2. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema zahtjevu 1, naznačen time da R₅ je



3. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 2, naznačen time da R₉ je C₁₋₆ alkil.

4. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, naznačen time da s je 1 i q je 1.

5. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time da svaki R₈ je vodik.

6. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time da jedan od R₈ je C₁₋₄ alkil i svaki drugi R₈ je vodik.

7. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time da jedan od R₈ je metil i svaki drugi R₈ je vodik.

8. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, naznačen time da svaki R₃ je vodik i R₄ je vodik.

9. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je odabran iz skupine koju čine:

4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(5-(4-metil-1,4-diazepane-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-(tert-butil)piperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(6,6-difluoro-4-metil-1,4-diazepane-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ciklopropilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ciklopropilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ciklopropilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(5-hidroksi-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 2-fluoro-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-ciklopropil-1,4-diazepane-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 5 metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 10 metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitril;
 15 (R)-2-fluoro-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 2-fluoro-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 20 metilbenzonitril;
 (S)-2-fluoro-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 metilbenzonitril;
 25 (S)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-
 metilbenzonitril;
 4-(5-hidroksi-1-(5-(4-(pentan-3-il)piperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 30 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-ciklobutilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (S)-4-(5-hidroksi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(5-hidroksi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 35 4-(5-hidroksi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(4-ciklopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1 H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 4-(1-(5-(4-ciklopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 4-(5-hidroksi-1-(5-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 40 4-(1-(5-(4-etil-3,3-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 45 4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(4-ciklopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 50 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;
 (S)-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-izopropil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-
 metilbenzonitril;
 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-
 metilbenzonitril;
 55 4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1 -karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-
 metilbenzonitril;
 2-fluoro-4-(5-hidroksi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilbenzonitril;
 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-
 metilbenzonitril;
 60 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-
 metilbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ciklopropilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(5-(4-propil-1,4-diazepane-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

4-(5-hidroksi-1-(4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril; i

4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril; i

farmaceutski prihvatljiva sol bilo kojeg od gore navedenih spojeva.

10. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je 4-(5-hidroksi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

12. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je 4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

14. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je (R)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time da je (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-karbonil)piridin-2-il)-5-hidroksi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitril ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

16. Farmaceutski pripravak naznačen time da sadrži spoj ili farmaceutski prihvatljivu sol kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 15, i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo.

17. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15 naznačen time da je za uporabu kao lijek.