



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241312 T1

HR P20241312 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.12.2024.

(21) Broj predmeta: P20241312T

(22) Datum podnošenja: 09.12.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2021084916
Datum podnošenja međunarodne prijave: 09.12.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21836097.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.12.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2022122876
Datum međunarodne objave: 16.06.2022.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4259632 A1
Datum objave europske prijave patenta: 18.10.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4259632 B1
Datum objave europskog patenta: 24.07.2024.

(31) Broj prve prijave: 202063199160 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 10.12.2020. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, SE
Ina Terstiege, 151 85 Södertälje, SE
Stefan Schiesser, 151 85 Södertälje, SE
Yafeng Xue, 151 85 Södertälje, SE
Hui-Fang Chang, 151 85 Södertälje, SE
Anna Ingrid Kristina Berggren, 151 85 Södertälje, SE

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

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

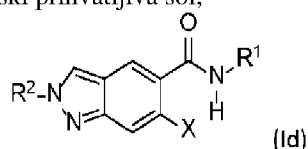
(54) Naziv izuma:

DERIVATI N-(IMIDAZO[1,2-B]PIRIDAZIN-3-IL)-1-CIKLOHEKSIL-2H-INDAZOL-5-KARBOKSAMIDA I N-(PIRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-IL)-1-CIKLOHEKSIL-2H-INDAZOL-5-KARBOKSAMIDA KAO INHIBITORI IRAK4 ZA LIJEČENJE ASTME

HR P20241312 T1

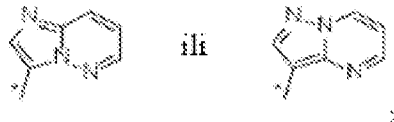
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (Id), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,

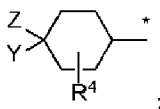


5 naznačen time što:

R¹ je



R² je



10 R⁴ je H, Me, Et, izborno supstituiran C₁-C₆ alkil ili izborno supstituiran C₃-C₆ cikloalkil;

Y je N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶ ili CONMe₂;

Z je H;

X je OR⁷ ili NR⁸R⁹;

R⁵ je H, izborno supstituiran C₁-C₆ alkil ili izborno supstituiran C₃-C₆ cikloalkil;

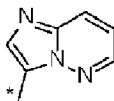
15 R⁶ je izborno supstituiran C₁-C₆ alkil, izborno supstituiran C₃-C₆ cikloalkil ili izborno supstituiran 5- ili 6-eročlani zasićeni N-heterocikl;

R⁷ je Me, Et, *i*-propil, *n*-propil, ciklopropil, ciklobutil, izborno supstituiran C₁-C₆ alkil, C₃-C₆ cikloalkilna skupina ili 4-, 5- ili 6-eročlani prsten koji sadrži heteroatom odabran od O i N;

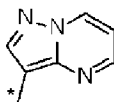
20 R⁸ i R⁹ su neovisno odabrani od H, Me i izborno supstituiranog C₁-C₆ alkila ili zajedno tvore izborno supstituiran C₃-C₆ cikloalkil ili izborno supstituiran 4-, 5- ili 6-eročlani prsten koji sadrži daljnji heteroatom odabran od O i N;

pri čemu su izborni supstituenti od R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ i R⁹, kada su prisutni, neovisno odabrani od OH, C₁-C₃ alkila, C₁-C₃ alkoksi, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F i Cl.

2. Spoj prema zahtjevu 1 naznačen time što R¹ je



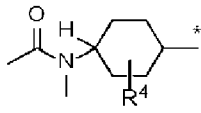
3. Spoj prema zahtjevu 1 naznačen time što R¹ je



4. Spoj prema bilo kojem prethodnom zahtjevu naznačen time što X je OR⁷, izborno pri čemu R⁷ je Me.

5. Spoj prema bilo kojem prethodnom zahtjevu naznačen time što R⁵ je H, C₁-C₆ alkil ili C₃-C₆ cikloalkil.

6. Spoj prema bilo kojem prethodnom zahtjevu naznačen time što R² je



izborno pri čemu R⁴ je H.

7. Spoj formule (Id) prema zahtjevu 1 naznačen time što je odabran iz niza koji sadrži:

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid;

N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid;

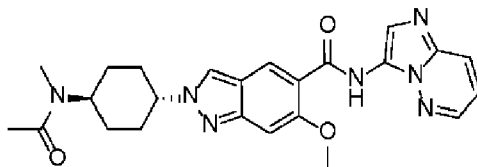
6-Metoksi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;

6-Metoksi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;

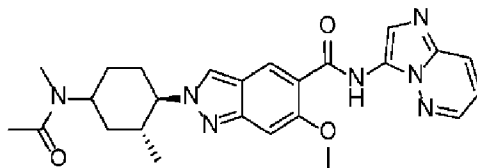
2-((1*r*,4*r*)-4-(Ciklopropankarboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;

2-((1*s*,4*s*)-4-(Ciklopropankarboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 6-Ciklopropoksi-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 5 6-Ciklopropoksi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
N-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
 10 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroksin-metilpropanamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-Hidroksi-*N*-metilpropanamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 15 6-Metoksi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
 6-Metoksi-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-Hidroksi-*N*-metilpropanamido)cikloheksil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 20 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroksi-*N*-metilpropanamido)cikloheksil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 6-Metoksi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilciklopropankarboksamido)cikloheksil)-*N*-(pirazolo[1,5-*o*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 25 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-Hidroksi-*N*-metilciklobutan-1-karboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-Hidroksi-*N*-metilciklobutan-1-karboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-Hidroksi-*N*,2-dimetilpropanamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 30 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-Hidroksi-*N*-metilbutanamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-Hidroksi-*N*-metilbutanamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 35 *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-Hidroksi-*N*-metilciklopentan-1-karboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
rel-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroksi-*N*-metilciklopentan-1-karboksamido)cikloheksil)-6-metoksi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2*H*-indazol-5-karboksamid - Izomer 1 ili Izomer 2;
 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-Hidroksi-*N*-metilpirolidin-1-karboksamido)cikloheksil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 40 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-Hidroksi-*N*-metilpirolidin-1-karboksamido)cikloheksil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2*H*-indazol-5-karboksamid;
 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

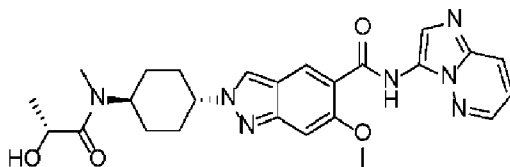
8. Spoj formule (Id) prema zahtjevu 1 koji je *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-metilacetamido)cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid



9. Spoj formule (Id) prema zahtjevu 1 koji je *N*-(Imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-metil-4-(*N*-metilacetamido) cikloheksil)-2*H*-indazol-5-karboksamid Izomer 2



10. Spoj formule (Id) prema zahtjevu 1 koji je 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-Hidroksi-*N*-metilpropanamido)cikloheksil)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-6-metoksi-2*H*-indazol-5-karboksamid



11. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži spoj formule (Id) prema bilo kojem prethodnom zahtjevu i najmanje jednu farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
12. Spoj formule (Id) prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10 naznačen time što je za upotrebu kao lijek.
- 5 13. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 12 naznačen time što je za upotrebu u liječenju respiratornih bolesti kao što je astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), raka, upalnih bolesti i autoupalnih/autoimunih bolesti kao što je sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, miozitis, Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza, giht, endometrioza, atopijski dermatitis i psorijaza.
- 10 14. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 12 naznačen time što je upotreba za liječenje hematološke malignosti odabrane od Waldenstromove makroglobulinemije (WM), ne-Hodgkinovog limfoma (NHL), difuznog limfoma velikih B stanica (DLBCL), primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava (PCNSL), limfoma rubne zone slezene (SMZL), malog limfocitnog limfoma (SLL), leukemija (kronične limfocitne leukemije (CLL)) i monoklonske gamapatije neodređenog značaja (MGUS-IgM+).
- 15 15. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 12, naznačen time što se koristi za liječenje astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, sistemskog eritematoznog lupusa, reumatoidnog artritisa, miozitisa, Sjögrenovog sindroma, sistemske skleroze, gihta, endometrioze, atopijskog dermatitisa ili psorijaze.