(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20160334 T1

HR P20160334 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.05.2016.

(21) Broj predmeta: P20160334T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.04.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012051785
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.08.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12753341.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.08.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013028715
Datum međunarodne objave: 28.02.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2748171 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.07.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2748171 B1
Datum objave europskog patenta: 03.02.2016.

(31) Broj prve prijave: 201161527323 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.08.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE**

(72) Izumitelji: **Marianne Donnelly, 123 Lowell Street, Reading, MA 01867, US**
Hui Qiu, 20 Robinwood Road, Acton, MA 01720, US
Henry Yu, 173 Cedar Street, Wellesley, MA 02481, US
Lesley Liu-Bujalski, 75 Page RoadUnit 4, Bedford, MA 01730, US
Andreas Goutopoulos, 73 Worcester Street Apt. 5, Boston, MA 02118, US

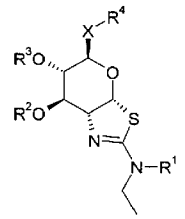
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **PIRANO [3, 2 - D][1, 3]TIAZOL KAO INHIBITORI GLIKOZIDAZE**

HR P20160334 T1

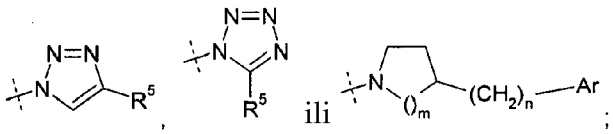
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom (I)



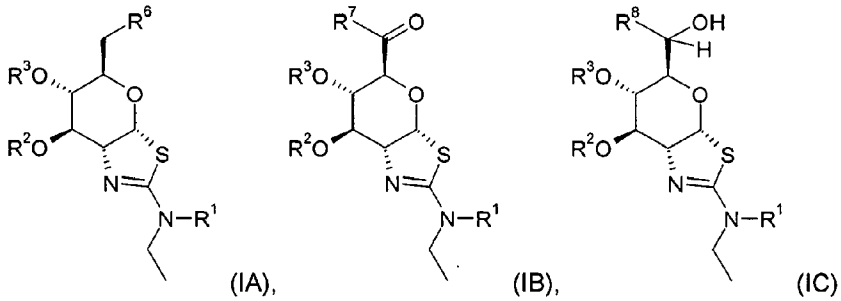
(I)

naznačen time da
R^1 označava Y, COA, COOA, COO-$(CH_2)_n$-Ar, COO-$(CH_2)_n$-Cyc;
R^2, R^3 označavaju neovisno jedan od drugog Y ili SO_2Y;
R^4 označava Cl, Br, I, COOY, SO_2Y, CN, CAr_3, $(CH_2)_m$-Ar,

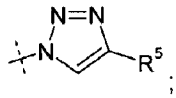


R^5 označava $(CH_2)_n$-Ar, $(CH_2)_n$-Cyc, $(CH_2)_n$-Het, $(CH_2)_n$-O-Ar, $(CH_2)_n$-CY(OH)-Ar, $(CH_2)_n$-CO-Ar ili $(CH_2)_n$-NY-Ar;
X označava CH_2, CO ili CH(OH);
Y označava H ili A;
A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-10 C atoma, u kojem 1-7 H atoma mogu biti zamijenjeni neovisno jedan od drugog s Hal i/ili u kojem jedna CH_2 skupina može biti zamijenjena -CH=CH- skupinom;
Cyc označava cikloalkil koji ima 3-7 C atoma, u kojem 1-4 H atoma mogu biti zamijenjeni neovisno jedan od drugog s Hal i/ili koji mogu biti supstituirani s Ar;
Ar označava nezasićeni ili aromatski mono- ili biciklički karbocikal koji ima 3-12 C atoma, koji mogu biti supstituirani s barem jednim supstituentom odabranim iz skupine koju čine Hal, A, $(CY_2)_n$-OY, $(CY_2)_n$-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y, CN i fenoksi;
Het označava nezasićeni ili aromatski mono-, bi- ili triciklički heterocikal koji ima 1-12 C atoma i 1-4 N atoma, koji mogu biti supstituirani s barem jednim supstituentom odabranim iz skupine koju čine Hal, A, $(CY_2)_n$-OY, $(CY_2)_n$-NYY, COOY, CONYY, NHCOY, SO_2Y, SO_2Ar, CN i tiofenil;
Hal označava F, Cl, Br ili I;
m označava 1, 2 ili 3; i
n označava 0, 1, 2, 3, 4, 5 ili 6;
i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol.

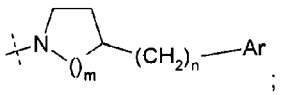
2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R^1, R^2, R^3 označavaju neovisno jedan od drugog H ili A, poželjno H.
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da R^5 označava $(CH_2)_n$-Ar, $(CH_2)_n$-Cyc, $(CH_2)_n$-Het, $(CH_2)_n$-O-Ar ili CY(OH)-Ar.
4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, koji ima pod-formulu (IA), (IB) ili (IC)



naznačen time da
R^6 označava Cl, Br, I, COOY, CAr_3 ili

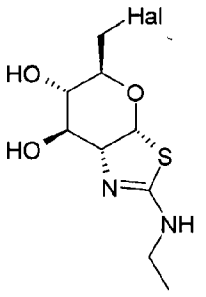


R^7 označava $(CH_2)_m$-Ar ili

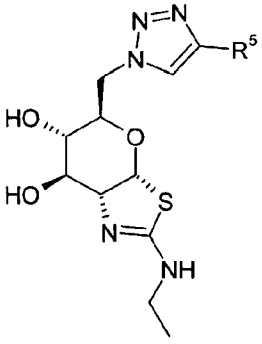


R^8 označava $(CH_2)_m$-Ar; i
R^1, R^2, R^3, R^5, Y, Ar, Het, m i n imaju značenje kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3;
i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol.

5. Spoj prema zahtjevu 4, koji ima pod-formulu (IA-1) ili (IA-2)



(IA-1),

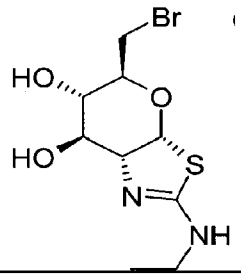


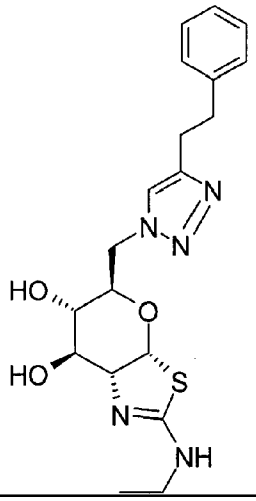
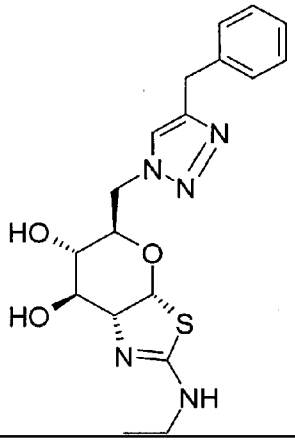
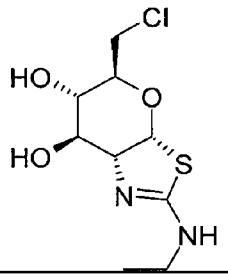
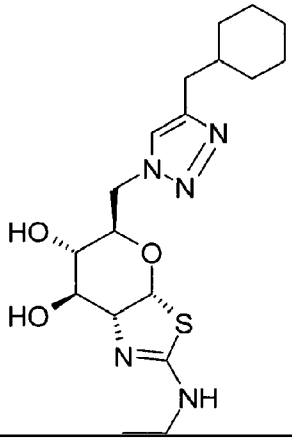
(IA-2)

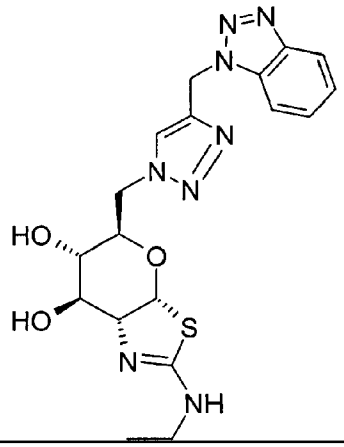
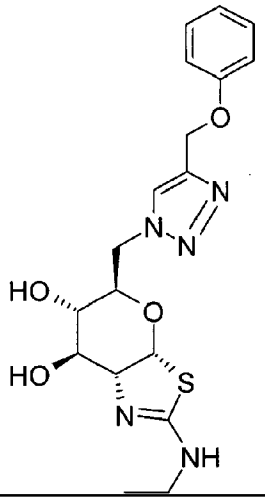
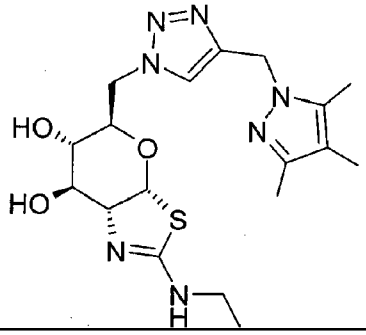
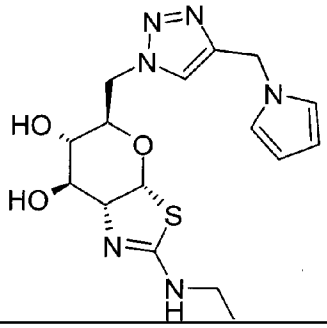
naznačen time da
Hal označava Cl, Br ili I; i
R^5 i Y imaju značenje kao što je definirano u zahtjevu 4;
i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol.

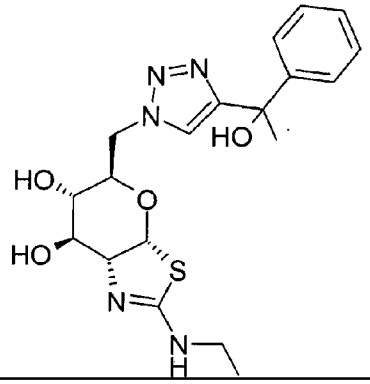
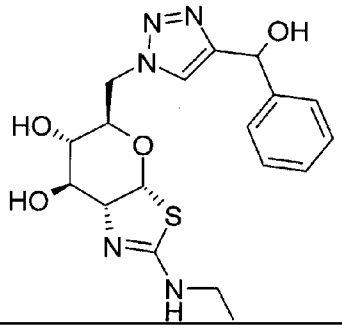
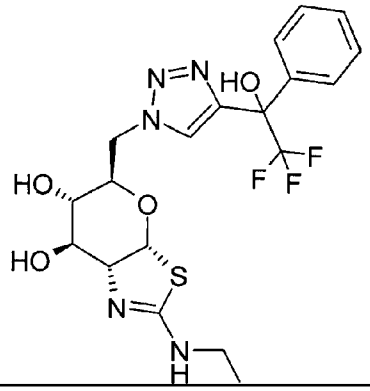
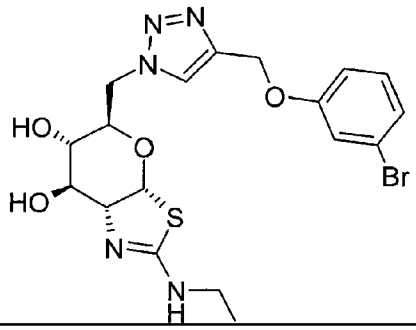
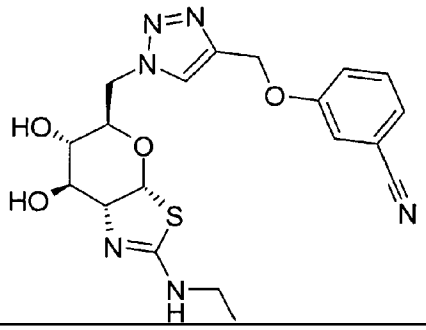
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** da
A označava nerazgranati ili razgranati alkil koji ima 1-6 C atoma, u kojem 1-4 H atoma mogu biti zamijenjeni neovisno jedan od drugog s Hal;
Ar označava aromatski mono- ili biciklički karbocikal koji ima 3-12 C atoma, koji mogu biti supstituirani s barem jednim supstituentom odabranim iz skupine koju čine Hal, A, $(CY_2)_n$-OY, $(CY_2)_n$-NYY, SO_2Y, CN i fenoksi;
Het označava nezasićeni ili aromatski mono-, bi- ili triciklički heterocikal koji ima 2-12 C atoma i 1-3 N atoma, koji mogu biti jednostruko-, dvostruko- ili trostruko-supstituirani s barem jednim supstituentom odabranim iz skupine koju čine Hal, A, $(CH_2)_n$-OY, $(CY_2)_n$-NYY, SO_2Y, SO_2Ar, CN i tiofenil;
i/ili
n označava 0, 1, 2, 3 ili 4.

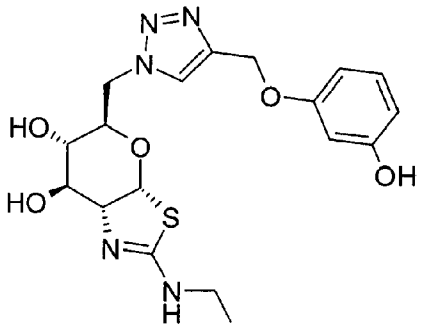
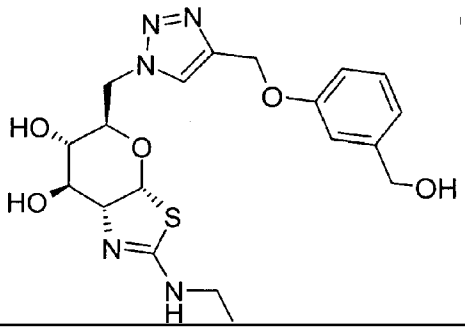
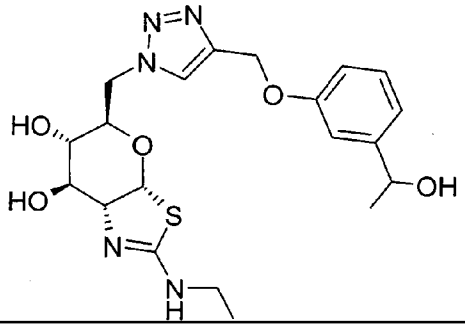
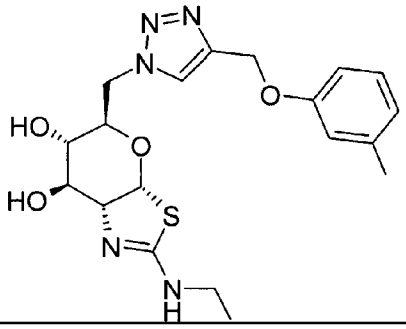
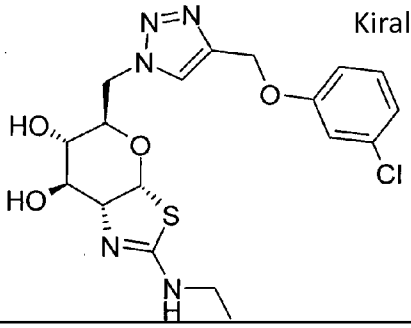
7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je odabran iz skupine koju čine

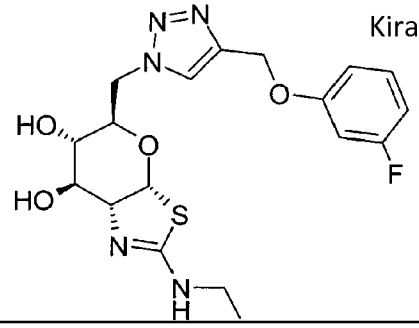
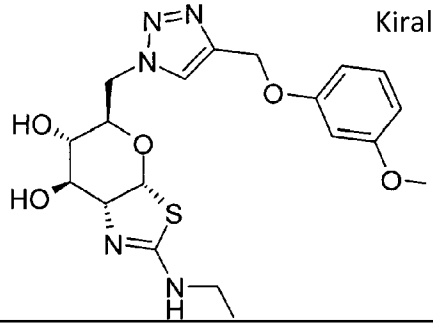
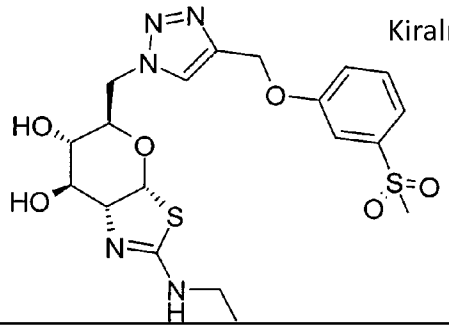
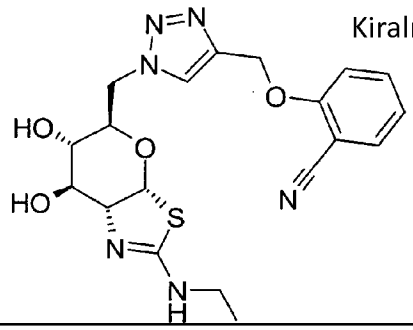
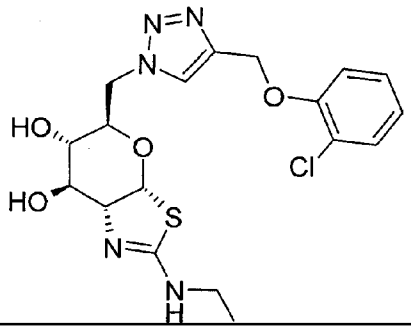
5	 Kiralni

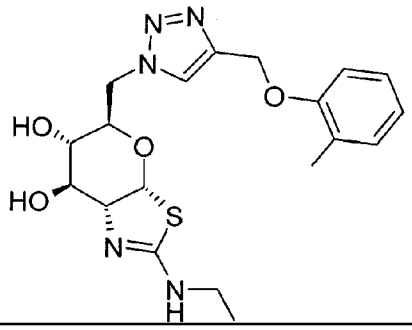
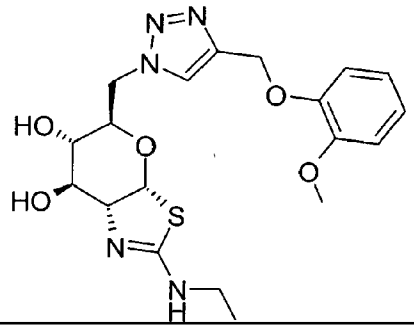
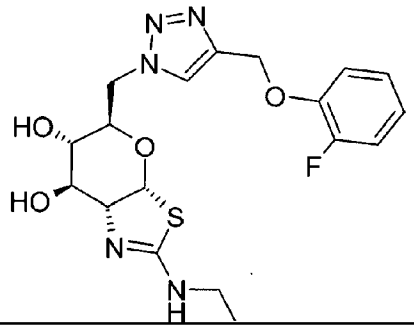
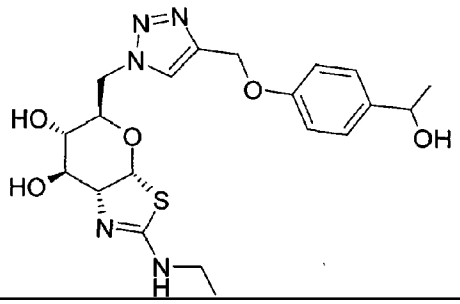
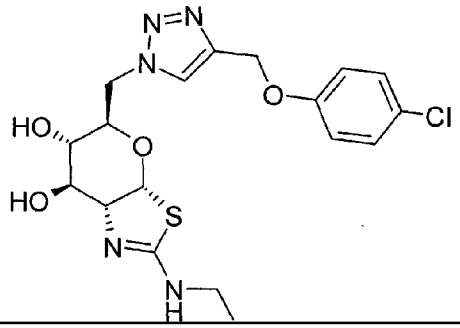
6	 Kiralni
14	 Kiralni
32	 Kiralni
50	 Kiralni

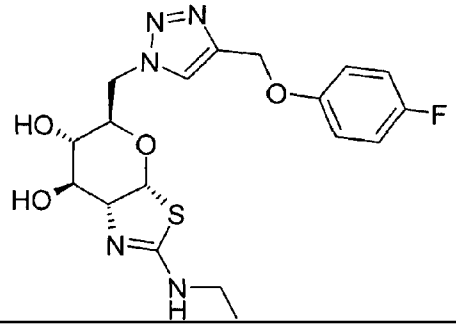
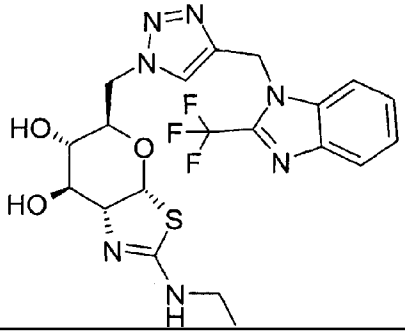
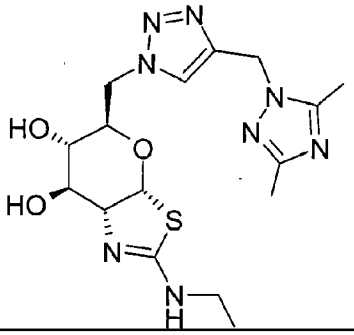
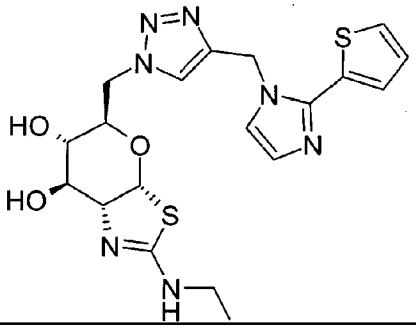
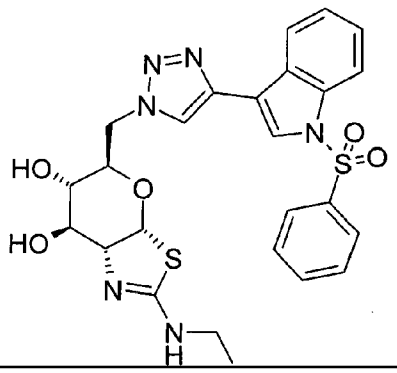
57		Kiralni
58		Kiralni
65		Kiralni
66		Kiralni

67		Kiralni
68		Kiralni
70		Kiralni
72		Kiralni
73		Kiralni

74	 Kiralni
75	 Kiralni
76	 Kiralni
77	 Kiralni
78	 Kiralni

79	 Kiralni
80	 Kiralni
81	 Kiralni
82	 Kiralni
86	 Kiralni

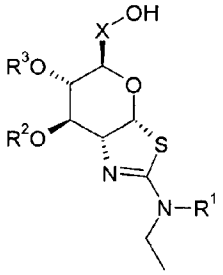
87		Kiralni
88		Kiralni
89		Kiralni
90		Kiralni
92		Kiralni

93		Kiralni
95		Kiralni
96		Kiralni
97		Kiralni
98		Kiralni

i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol.

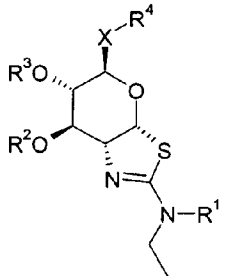
8. Postupak za proizvodnju spoja formule (I) **naznačen time** da sadrži korake:

(a) provođenje sinteze u jednoj posudi ili sinteze u više posuda pomoću reakcije spoja formule (II), u prisutnosti otapala,



(II)

pri čemu R^1 do R^3 i X imaju značenje kao što je definirano u zahtjevu 1,
da se dobije spoj s formulom (I)



(I)

pri čemu R^1 do R^4 i X imaju značenje kao što je definirano u zahtjevu 1,
i proizvoljno
(b) prevođenje baze ili kiseline spoja formule (I) u njihovu sol.

9. Lijek **naznačen time** da sadrži barem jedan spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 i/ili njihovu fiziološki prihvatljivu sol.
10. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da kao aktivni sastojak sadrži učinkovitu količinu barem jednog spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol zajedno s farmaceutski prihvatljivim pomoćnim tvarima, proizvoljno u kombinaciji s barem drugim aktivnim farmaceutskom sastojkom.
11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 i/ili njihova fiziološki prihvatljiva sol **naznačen time** da je za uporabu za sprječavanje ili terapijski tretman i/ili praćenje stanja odabranih od skupine koju čine neurodegenerativne bolesti, dijabetes, rak i stres.
12. Spoj za uporabu prema zahtjevu 11, **naznačen time** da je stanje odabrano iz skupine koju čine Alzheimerova bolest, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), amiotrofična lateralne skleroze sa slabljenjem kognitivnih sposobnosti (ALSci) demencija argirofilnih zrnaca, Bluitova bolest, kortikobazalna degeneracija (CBP), demencija pugilistica, difuzna neurofibrilna klupka s kalcifikacijom, Downov sindrom, obiteljska Britanska demencija, obiteljska Danski demencija, frontotemporalna demencija s parkinsonizmom povezana s kromosomom 17 (FTDP-17), Gerstmann-Straussler-Scheinkerova bolest, Gvadelupe parkinsonizam, Hallervorden-Spatzova bolest (neurodegeneracija s nakupljanjem željeza u mozgu tipa 1), atrofija višestrukih sustava, miotonična distrofija, Niemann-Pickova bolest (tip C), Pallido-ponto-nigralna degeneracija, kompleksa Guam demencije s parkinsonizmom, Pickova bolest (PiD), postencefalitički parkinsonizam (PEP), prionske bolesti (uključujući Creutzfeldt-Jakobove bolesti (GJD) varijantu Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD), fatalna obiteljska insomnija, Kuru, progresivna superkortikalna glioza, progresivna supranuklearna paraliza (PSP), Richardsonov sindrom, subakutni sklerozni panencefalitis, tangle-only demencija, Huntingtonova bolest i Parkinsonova bolest, te poželjno Alzheimerova bolest.
13. Spoj za uporabu prema zahtjevu 11, **naznačen time** da stanje je tauopatija.
14. Uporaba barem jednog spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 i/ili njegove fiziološki prihvatljive soli za inhibiciju glikozidaze, **naznačena time** da se stanica koja izražava navedenu glikozidazu dovodi u kontakt s navedenim spojem u in-vitro uvjetima tako da se inhibira navedena glikozidaza.
15. Uporaba prema zahtjevu 14, **naznačena time** da se glikozidaza dovodi u kontakt s barem jednim spojem koji selektivno inhibira O-GlcNAcase i poželjno ima IC50 od manje od 0.1 μM.