



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241375 T1

HR P20241375 T1

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

(51) MKP:

A61P 25/00 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 249/16 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.12.2024.

(21) Broj predmeta: P20241375T

(22) Datum podnošenja: 15.03.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2021050638
Datum podnošenja međunarodne prijave: 15.03.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21713103.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 15.03.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2021181122
Datum međunarodne objave: 16.09.2021.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4117784 A1
Datum objave europske prijave patenta: 18.01.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4117784 B1
Datum objave europskog patenta: 28.08.2024.

(31) Broj prve prijave: 202003668 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.03.2020. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta: **Nxera Pharma UK Limited, Granta Park, Great Abington, CB21 6DG
Cambridge, Cambridgeshire, GB**
(72) Izumitelji: **Sarah Joanne Bucknell, c/o Heptares Therapeutics Limited, Granta Park,
Great Abington, CB21 6DG Cambridge, Cambridgeshire, GB
Stephen Paul Watson, c/o Heptares Therapeutics Limited, Granta Park,
Great Abington, CB21 6DG Cambridge, Cambridgeshire, GB
Michael Alistair O'Brien, c/o Heptares Therapeutics Limited, Granta Park,
Great Abington, CB21 6DG Cambridge, Cambridgeshire, GB**

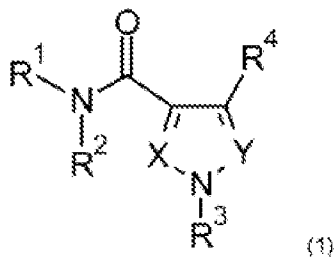
(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: SPOJEVI MODULATORA GPR52

HR P20241375 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (1):



ili njegova sol, pri čemu;

X je N ili CR⁵;

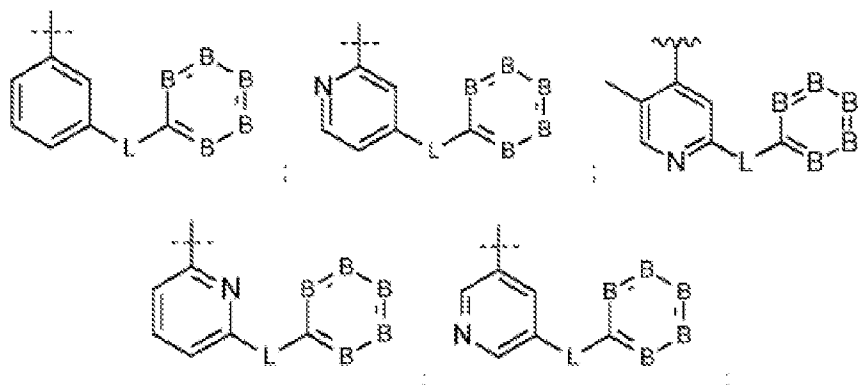
Y je N ili CR⁶;

R¹ je H, C₁₋₆ alkil izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora, C₃₋₆ cikloalkil izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora, pri čemu kada C₁₋₆ alkilna ili C₃₋₆ cikloalkilna skupina nije supstituirana s OH, jedan atom C₁₋₆ alkilne ili C₃₋₆ cikloalkilne skupine može se izborno zamijeniti O atomom koji nije izravno vezan na N ili vezan na ugljikov atom koji je izravno vezan na N; ili je R¹ spojen s R² da se formira 4, 5, 6 ili 7-člani prsten koji je izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora;

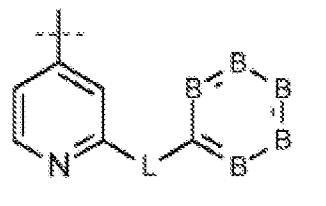
R² je H ili C₁₋₃ alkil izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora; ili je R² spojen s R¹ da formira 4, 5, 6 ili 7-člani prsten koji je izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora;

R⁴, R⁵ i R⁶ su neovisno odabrani između H, CN, halo, C₁₋₆ alkila izborno supstituiranog s OH ili 1 do 6 atoma fluora, C₃₋₆ cikloalkil izborno supstituiran s OH ili 1 do 6 atoma fluora i C₁₋₆ alkoksi izborno supstituiran s 1 do 6 atoma fluora, pri čemu kada C₁₋₆ alkilna ili C₃₋₆ cikloalkilna skupina nije supstituirana s OH, jedan atom C₁₋₆ alkilne ili C₃₋₆ cikloalkilne skupine može biti izborno zamijenjen s O;

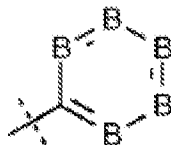
R³ je skupina formule:



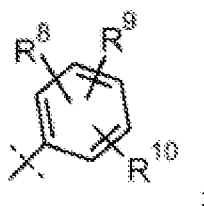
ili



L je CH₂ ili CHOH;
grupa:



je



R^8 , R^9 i R^{10} su neovisno odabrani između H, CN, halo, C_{1-6} alkila izborno supstituiranog s 1 do 6 atoma fluora i C_{1-6} alkoksi izborno supstituiranog s 1 do 6 atoma fluora, pri čemu jedan atom C_{1-6} alkila skupina može biti izborno zamijenjena heteroatomom odabranim između O, N, S i njihovih oksidiranih oblika.

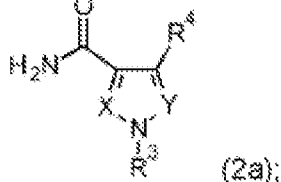
2. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što:

(i) R^1 je odabran između: H, metila, oksetanila, CH_2CH_2OH i $CH_2CH_2OCH_3$; i/ili

(ii) R^2 je H ili metil; ili

(iii) R^1 i R^2 su spojeni da tvore 5-člani prsten.

3. Spoj prema zahtjevu 1, koji je spoj formule (2a):



ili njegovu sol.

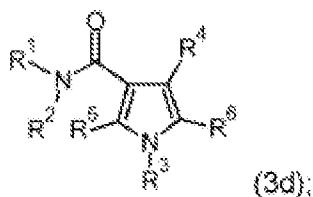
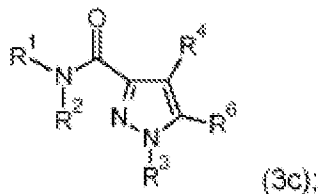
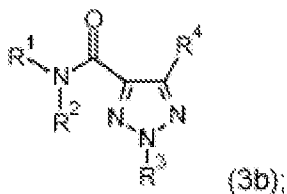
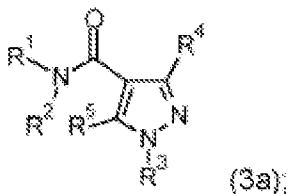
4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, naznačen time što

(i) X je N, CH, CCH_3 ili CCH_2OH ; i/ili

(ii) Y je N, CH ili CCH_3 .

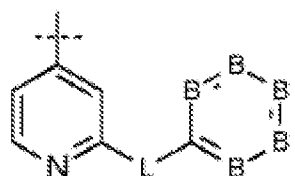
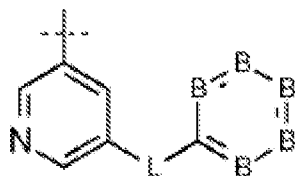
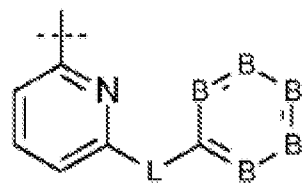
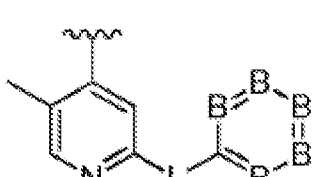
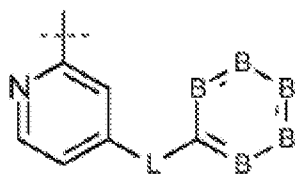
5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time što je R^4 odabran između: H, metila, metoksi, Cl, CHF_2 , CF_3 , etila, CN, ciklopropila, CH_2OH i CH_2OCH_3 .

6. Spoj prema zahtjevu 1, koji je spoj formule (3a), (3b), (3c) ili (3d):



ili njegovu sol.

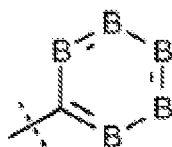
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, naznačen time što R^3 je:



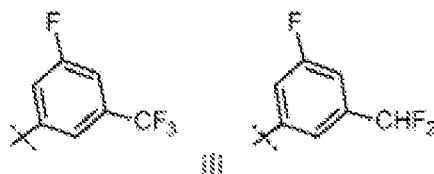
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, naznačen time što L je CH_2 .

9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, naznačen time što su R^8 , R^9 i R^{10} neovisno odabrani između H, F, CHF_2 i CF_3 .

10. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što skupina:



je:



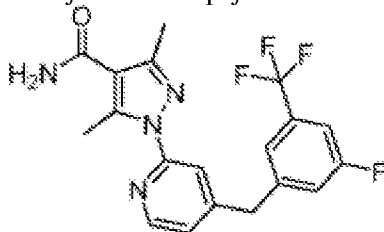
11. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je odabran iz skupine koju čine:

- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 2-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 2-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid;
- 2-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-3-metoksi-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-(pirolidin-1-il)metanon;
- 1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-*N*,*N*,3-trimetil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-3-metil-*N*-(oksetan-3-il)-*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-*N*-(2-hidroksietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-*N*-(2-metoksietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 3-kloro-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 3-(difluorometil)-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 3-etil-1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 3-cijano-1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 3-ciklopropil-1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- (1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-(pirolidin-1-il)metanon;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-*N*-(oksetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*-(2-hidroksietil)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-*N*-(2-metoksietil)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobenzil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobenzil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-2-il)-5-(hidroksimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*-(2-hidroksietil)-5-(hidroksimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluor-5-(trifluormetil)benzil)piridin-4-il)-5-(hidroksimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-*N*-(2-hidroksietil)-5-(hidroksimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-5-(hidroksimetil)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobenzil)piridin-2-il)-5-(hidroksimetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
- 1-(4-{[3-(difluormetil)-5-fluorofenil]metil}piridin-2-il)-*N*,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;

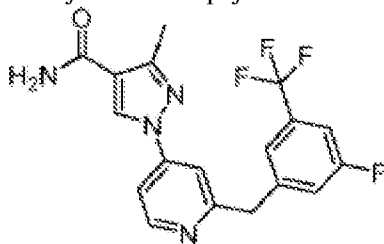
1-(4-(3-(difluorometil)-5-fluorobenzil)piridin-2-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-3-(hidroksimetil)-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-3-(hidroksimetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-4-(hidroksimetil)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-4-(hidroksimetil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 1-(6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-4-(hidroksimetil)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-3-(hidroksimetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-5-(hidroksimetil)-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 1-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid;
 1-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-karboksamid;
 2-(4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)piridin-2-il)-*N*,5-dimetil-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid;
 1-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroksi)metil)piridin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-karboksamid;

ili njegovu sol.

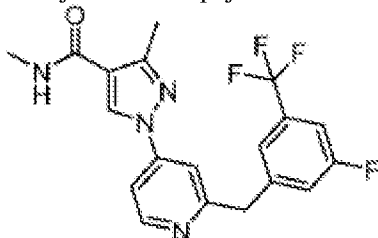
12. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



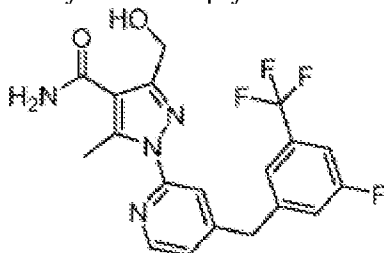
13. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



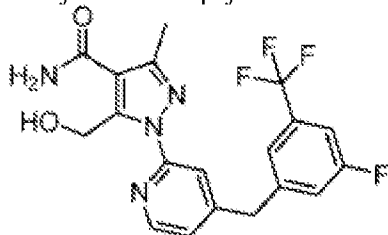
14. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



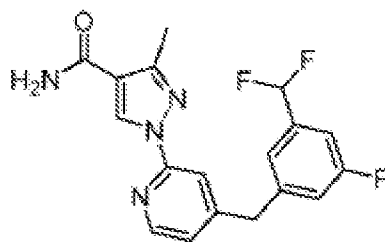
15. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



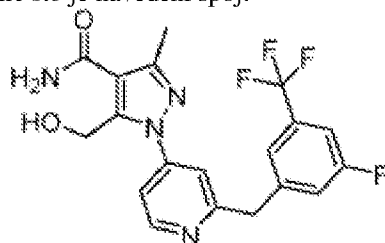
16. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



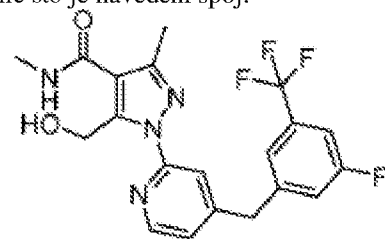
17. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



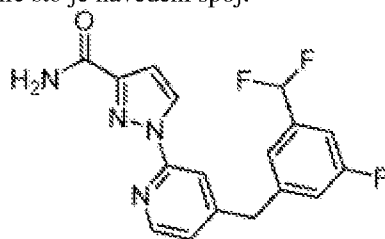
18. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



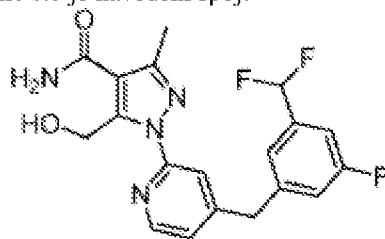
19. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



20. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



21. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeni spoj:



22. Sol spoja kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 12 do 21.

23. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj ili sol kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 22 i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.

24. Spoj ili sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 22 ili pripravak prema zahtjevu 23 za uporabu u medicini.

25. Spoj ili sol prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 22 ili pripravak prema zahtjevu 23 za uporabu u liječenju psihijatrijskih poremećaja; neuropsihijatrijskih poremećaja; neurodegenerativnih poremećaja; psihotičnih poremećaja; kognitivnih poremećaja; neurokognitivnih poremećaja; ekstrapiramidalnih poremećaja; poremećaja kretanja; motoričkih poremećaja; hiperkinetičkih poremećaja kretanja; katatonija; poremećaja raspoloženja; depresivnih poremećaja; anksioznih poremećaja; opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP); poremećaja autističnog spektra; depresivnih poremećaja; poremećaja hipotalamusa; poremećaja hipofize; poremećaja povezanih s prolaktinom; poremećaja povezanih s traumom ili stresom; disruptivnih poremećaja, poremećaja kontrole nagona ili ponašanja; poremećaja spavanja i budnosti; poremećaja povezanih s supstancama; poremećaja ovisnosti; poremećaja ponašanja; hipofrontalnosti; abnormalnosti u tuberoinfundibularnom, mezolimbickom, mezokortikalnom ili nigrostrijatalnom putu; smanjene aktivnosti u striatumu; kortikalne disfunkcije; neurokognitivne disfunkcije ili stanja ili simptoma povezanih s njom.

26. Spoj, sol ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 25, naznačen time što je poremećaj ili simptom odabran između shizofrenije, pozitivnih simptoma shizofrenije, negativnih simptoma shizofrenije, kognitivnih simptoma shizofrenije, depresije, poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD), generaliziranog anksioznog poremećaja,

opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP), paničnog poremećaja, bipolarnog poremećaja, poremećaja ovisnosti/kontrole impulsa, poremećaja autističnog spektra, psihoze, anhedonije, agitacije, Alzheimerove bolesti, Parkinsonovi bolesti, Huntingtonove bolest, vaskularne demencije, bolesti Lewyjevih tjelešaca, frontotemporalne demencije, Tourettovog sindroma, hiperprolaktinemije, adenoma hipofize, prolaktinoma, kraniofaringioma, Cushingove bolesti, dijabetesa insipidus, nefunkcionalnih tumora, pretilosti, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), akatizije i povezanih pokreta, atetoze, ataksije, balizma, hemibalizma, koreje, koreoatetoze, diskinezije, tardivne diskinezije, diskinezije izazvane neurolepticima, mioklonuse, poremećaja pokreta zrcala, paroksizmalne kineziogene diskinezije, sindroma nemirnih nogu, grčeva, stereotipnih poremećaja pokreta, stereotipije, poremećaja tika, tremora, Wilsonove bolesti, shizotipskog poremećaja ličnosti, deluzijskog poremećaja, kratkotrajnog psihotičnog poremećaja, shizofreniformnog poremećaja, shizoafektivnog poremećaja, psihotičnog poremećaja izazvanog supstancama ili lijekovima, deluzije, halucinacije, neorganiziranog razmišljanja, krajnje neorganiziranog ili abnormalnog motoričkog ponašanja, katatonije, velikog depresivnog poremećaja, bipolarnog poremećaja I, bipolarnog poremećaja II, ciklotimičnog poremećaja, bipolarnih poremećaja i srodnih poremećaja uzrokovanih supstancama ili lijekovima, bipolarnih poremećaja i srodnih poremećaja uzrokovanih drugim medicinskim stanjem, poremećaja tjeskobe zbog odvajanja, selektivnog mutizama, specifične fobije, socijalnog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja, agorafobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, poremećaja uzrokovano supstancama ili lijekovima anksioznosti, anksioznih poremećaja zbog drugog zdravstvenog stanja, delirija, velikog neurokognitivnog poremećaja, manjeg neurokognitivnog poremećaja, amnezije, demencije, razvojnog poremećaja koordinacije, stereotipnog poremećaja pokreta, učinka nakon moždanog udara, dentatorubralno-palidoluzijske atrofije, smanjene emocionalne ekspresije, avolucije, alogije i asocijalnosti;

poželjno gdje je poremećaj ili simptom odabran između shizofrenije, pozitivnih simptoma shizofrenije, negativnih simptoma shizofrenije, kognitivnih simptoma shizofrenije, depresije, poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD), generaliziranog anksioznog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP), poremećaja panike, bipolarnog poremećaja, poremećaja ovisnosti/kontrole impulsa, poremećaja autističnog spektra, psihoze, neurokognitivnog poremećaja, delirija, anhedonije, agitacije, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, vaskularne demencije, bolesti Lewyjevih tjelešaca, frontotemporalne demencije, Tourettovog sindroma, hiperprolaktinemije, pretilosti, i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP).