



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20231663 T1

HR P20231663 T1

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

(51) MKP:

A61P 25/28 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.03.2024.

(21) Broj predmeta: P20231663T

(22) Datum podnošenja : 02.09.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2019073303
Datum podnošenja međunarodne prijave: 02.09.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19759411.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 02.09.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020048904
Datum međunarodne objave: 12.03.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3846903 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.07.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3846903 B1
Datum objave europskog patenta: 25.10.2023.

(31) Broj prve prijave: 18192219

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.09.2018.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Hasane Ratni, c/o F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124,
4070 Basel, CH
Jennifer Louise Carter, c/o F. Hoffmann - La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH

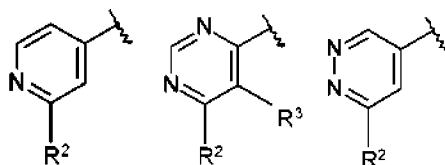
(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

BICIKLIČKI DERIVATI HETEROARILA

HR P20231663 T1



pri čemu

R² je metil ili metoksi;

R³ je vodik.

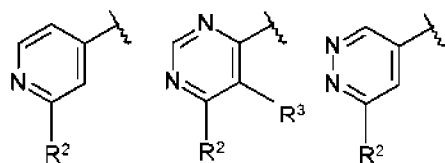
9. Spoj koji ima formulu (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 3, **naznačen time, da:**

R¹ je halogen;

m je 1 ili 2;

n je 2 ili 3;

Ar je šesteročlana heteroarilna skupina, koja se bira između



pri čemu

R² je C₁₋₇ alkil ili C₁₋₇ alkoksi;

R³ je vodik.

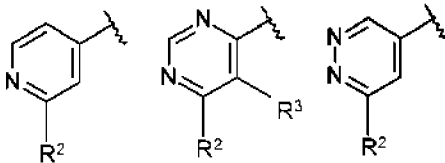
10. Spoj koji ima formulu (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 3, **naznačen time, da:**

R¹ je fluor ili klor,

m je 1 ili 2;

n je 2 ili 3;

Ar je šesteročlana heteroarilna skupina, koja se bira između



pri čemu

R² je metil ili metoksi;

R³ je vodik.

11. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time, da** je odabran iz skupine koju čine
- (9R)-9-(2,3-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9S)-9-(2,3-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9R)-9-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9S)-9-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9R)-9-(2,3-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9S)-9-(2,3-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9R)-9-(3,5-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9S)-9-(3,5-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9R)-9-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9S)-9-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
- (9R)-9-(3,5-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-9-(3,5-difluorofenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(8R)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8R)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8R)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-8-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;

(9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

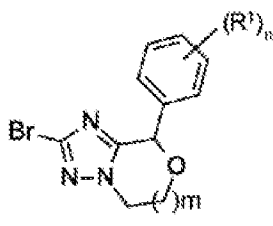
(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

ili njihova farmaceutska prihvatljiva sol.

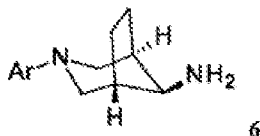
12. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time, da je** odabran iz skupine koju čine (9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoksipiridazin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;
 (8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;
 (8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;
 (8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-8-(2,3,4-trifluorofenil)-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazin-2-amin;
 (9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9R)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoksi-4-piridil)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 (9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metilpirimidin-4-il)-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-9-(2,3,4-trifluorofenil)-5,6,7,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oksazepin-2-amin;
 ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Postupak za pripremu spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time, da** obuhvaća reakciju između spoja 5



i amina 6



pri čemu su Ar, R¹, n i m definirani kao u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, kako bi se dobio navedeni spoj koji ima formulu (I), i po želji, pretvaranje dobivenih spojeva u njihovu farmaceutski prihvatljivu sol.

14. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time, da** se primjenjuje kao terapijski aktivna tvar.
 15. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12 i terapijski inertni nosač.

16. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time, da** se primjenjuje u terapijskom i/ili profilaktičkom liječenju Alzheimerove bolesti, cerebralne amiloidne angiopatije, nasljednog moždanog krvarenja s amiloidozom Dutch tipa, multiinfarktne demencije, poremećaja *dementia pugilistica* ili Downovog sindroma.