

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP4232154 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

31.01.2025

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

13.11.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61P 25/28 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

C07D 413/04 (2006 . 01)

C07D 471/04 (2006 . 01)

A61K 31/437 (2006 . 01)

A61K 31/454 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21798644.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

21.10.2021

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

30.08.2023

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

21.10.2021 PCT/EP2021079210

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.10.2020 EP EP20203309

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Evotec International GmbH, Essener Bogen 7, 22419 Hamburg, (DE)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• ATTON, Holly Victoria, Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ, (GB)

2• SABBAAH, Mohamad, Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ, (GB)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54)

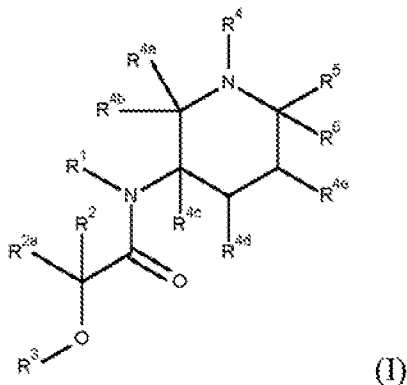
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

INTEGROIDUN STRESSIVASTEREITIN MODULAATTOREITA

MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS RESPONSE PATHWAY

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava (I)



5

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,
solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri,
jossa

10

R^1 on H tai C_{1-4} -alkyyli, edullisesti H, jossa
 C_{1-4} -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla halogeenilla, jotka ovat samanlaisia tai
erilaisia;

15

R^2 on H, F tai C_{1-4} -alkyyli, jossa C_{1-4} -alkyyli
on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla
halogeenilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^{2a} on H tai F, edullisesti H;

R^3 on fenyyli tai 6-jäseninen aromaattinen
heterosyklyyli, jossa R^3 on valinnaisesti substituoitu
yhdellä tai useammalla R^7 -radikaalilla, jotka ovat
samanlaisia tai erilaisia;

20

R^7 on halogeeni, CN, $C(O)OR^8$, OR^8 , $C(O)R^8$,
 $C(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2N(R^8R^{8a})$, $S(O)N(R^8R^{8a})$, $S(O)_2R^8$, $S(O)R^8$,
25 $N(R^8)S(O)_2N(R^{8a}R^{8b})$, SR^8 , $N(R^8R^{8a})$, NO_2 , $OC(O)R^8$,
 $N(R^8)C(O)R^{8a}$, $N(R^8)S(O)_2R^{8a}$, $N(R^8)S(O)R^{8a}$, $N(R^8)C(O)OR^{8a}$,
 $N(R^8)C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $OC(O)N(R^8R^{8a})$, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -al-
kenyyli tai C_{2-6} -alkynyli, jossa C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -al-
kenyyli ja C_{2-6} -alkynyli on valinnaisesti substituoitu

yhdellä tai useammalla R^9 -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^8 , R^{8a} , R^{8b} on valittu kukin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, C_{1-6} -alkyylistä, C_{2-6} -alkenyylisestä ja C_{2-6} -alkynyylisestä, jossa C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli ja C_{2-6} -alkynyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^9 on halogeeni, CN, $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , $C(O)R^{10}$,
 10 $C(O)N(R^{10}R^{10a})$, $S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$, $S(O)N(R^{10}R^{10a})$, $S(O)_2R^{10}$,
 $S(O)R^{10}$, $N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$, SR^{10} , $N(R^{10}R^{10a})$, NO_2 ,
 $OC(O)R^{10}$, $N(R^{10})C(O)R^{10a}$, $N(R^{10})SO_2R^{10a}$, $N(R^{10})S(O)R^{10a}$,
 $N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$, $N(R^{10})C(O)OR^{10a}$ tai $OC(O)N(R^{10}R^{10a})$;

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} on valittu kukin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, C_{1-6} -alkyylistä, C_{2-6} -alkenyylisestä ja C_{2-6} -alkynyylisestä, jossa C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli ja C_{2-6} -alkynyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^4 on H, $C(O)OC_{1-4}$ -alkyyli tai C_{1-4} -alkyyli, jossa $C(O)OC_{1-4}$ -alkyyli ja C_{1-4} -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, OH-ryhmästä ja $O-C_{1-3}$ -alkyylistä, jossa substituentit
 25 ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 on valittu kukin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, halogeenista ja C_{1-4} -alkyylistä; ja

R^{4d} , R^{4e} on valittu kumpikin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, OH-ryhmästä, OC_{1-4} -alkyylistä, halogeenista ja C_{1-4} -alkyylistä;

tai R^4 ja toinen ryhmistä R^{4d} ja R^{4e} muodostavat metyleeni- tai etyleeniryhmän;

tai R^4 ja R^{4c} muodostavat etyleeniryhmän;

35 tai R^{4b} ja R^{4d} muodostavat kovalenttisen yksinkertaisen sidoksen;

R^6 on 7-12-jäseninen heterobisyklyyli, jossa R^6 on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^{11} -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^{11} on R^{12} , OH, OR^{12} , halogeeni tai CN, ja

5 R^{12} on syklopropyyli, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyli tai C_{2-6} -alkynyli, jossa R^{12} on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^{13} -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia;

R^{13} on halogeeni, CN tai OR^{14} ;

10 R^{14} on H tai C_{1-4} -alkyyli, jossa C_{1-4} -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia.

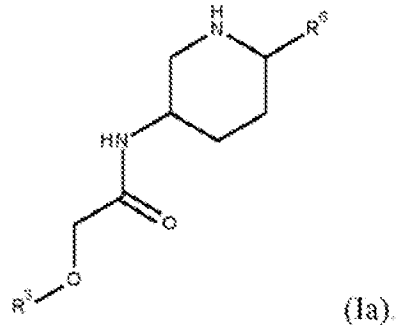
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, 15 jossa R^4 on H, CH_3 , CH_2CH_3 tai $CH_2CH_2OCH_3$; edullisesti H tai CH_3 ; edullisemmin H.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, 20 solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 on valittu kukin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, halogeenista ja C_{1-4} -alkyylistä, ja R^{4d} , R^{4e} on valittu kumpikin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, OH-ryhmästä, OC_{1-4} -alkyylistä, halogeenista ja C_{1-4} -alkyylistä; edullisesti 25 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^{4d} , R^{4e} on valittu kukin erikseen ryhmästä, joka koostuu H-atomista, F-atomista ja CH_3 -ryhmästä, edullisemmin R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^{4d} , R^{4e} ovat H.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 30 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^1 on H tai CH_3 ; edullisesti H.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä 35 suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^2 on H, F tai CH_3 ; edullisesti H.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^1 , R^2 , R^{2a} , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^{4d} , R^{4e} 5 kaavassa (I) ovat H, jotta saadaan kaava (Ia)

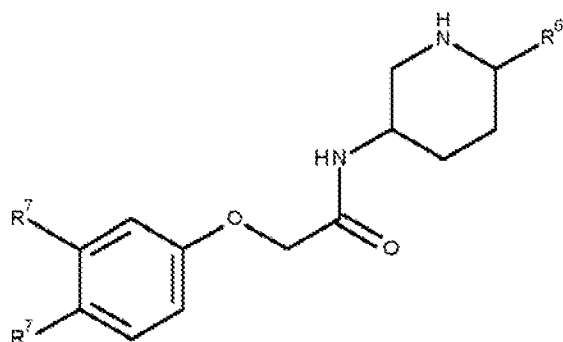


10 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^3 on fenyylili tai pyridyyli, edullisesti fenyylili, jossa R^3 on valinnaisesti substituoitu yhdellä 15 tai useammalla R^7 -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^3 on substituoitu yhdellä, kahdella tai 20 kolmella, edullisesti yhdellä tai kahdella, edullisemmin kahdella, R^7 -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-8 25 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^7 on F, Cl, Br, CN, CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CH=O , CH_2OH tai CH_3 ; edullisesti R^7 on CF_3 , F tai Cl; edullisemmin F tai Cl.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-9 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^5 kaavassa (I) on valittu siten, että saadaan kaava (Ib)



(Ib).

10 jossa kukin R^7 on valittu kulloinkin erikseen ryhmästä, joka koostuu halogeenista ja CF_3 -ryhmästä.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1-10 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^6 on kinatsolinyyli, pyrrolo[1,2-a]pyratsinyyli, 1,3-bentsoksatsolyyli, pyrido[2,3-d]pyrimidinyyli, pyrido[3,4-d]pyrimidinyyli, pyrimido[5,4-d]pyrimidinyyli, 1,2,3,4-tetrahydrokinolinyyli, kromanyyli, oksatsolo[4,5-c]pyridinyyli, imidatso[1,2-a]pyridinyyli, [1,2,4]triatso[1,5-a]pyridinyyli, imidatso[1,2-b]pyridatsinyyli tai 6,7-dihydro-4H-pyrano[4,3-d]oksatsolyyli, jossa R^6 on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^{11} -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia; edullisesti R^6 on 1,3-bentsoksatsolyyli tai imidatso[1,2-a]pyridinyyli, jossa R^6 on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^{11} -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia; edullisemmin R^6 on 1,3-bentsoksatsolyyli, jossa R^6 on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla R^{11} -radikaalilla,

jotka ovat samanlaisia tai erilaisia.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^6 on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella R^{11} -radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1-12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^{11} on Cl, CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$ tai OCH_2CF_3 .

14. Jonkin patenttivaatimuksista 1-13 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa R^1 , R^2 , R^{2a} , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^3 , R^5 , R^6 kaavassa (I) on valittu siten, että tulokseksi saadaan

tert-butyyli-(2*R*,5*S*)-2-(6-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]piperidiini-1-karboksylaatti;

N-[(3*S*,6*R*)-6-(6-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)piperidin-3-yyli]-2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamidi;

tert-butyyli-(2*R*,5*S*)-2-(5-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]piperidiini-1-karboksylaatti;

N-[(3*S*,6*R*)-6-(5-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)piperidin-3-yyli]-2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamidi;

tert-butyyli-(2*R*,5*S*)-5-[[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetyyli]amino]-2-[6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-*a*]pyridin-2-yyli]piperidiini-1-karboksylaatti;

2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-*a*]pyridin-2-yyli]-3-piperidyli]asetamidi;

tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]-2-[7-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-*a*]pyridin-2-yyli]piperidiini-1-karboksyylaatti tai 2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[7-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-*a*]pyridin-2-yyli]-3-piperidylyli]asetamidi;

tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-2-(7-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]piperidiini-1-karboksyylaatti;

10 *N*-[(3*S*,6*R*)-6-(7-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)piperidin-3-yyli]-2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamidi;

tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]-2-[6-(trifluorimetoksi)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidiini-1-karboksyylaatti;

2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(trifluorimetoksi)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidin-3-yyli]asetamidi;

tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]-2-[6-(difluorimetoksi)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidiini-1-karboksyylaatti;

2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(difluorimetoksi)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidin-3-yyli]asetamidi;

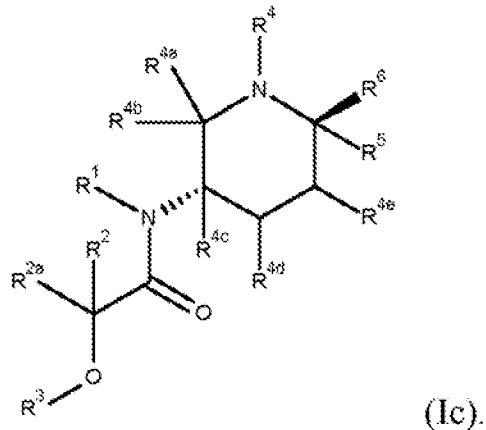
25 tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]-2-[6-(trifluorimetyyli)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidiini-1-karboksyylaatti;

2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[6-(trifluorimetyyli)-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]piperidin-3-yyli]asetamidi;

tert-butylyli-(2*R*,5*S*)-2-(4-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)-5-[2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamido]piperidiini-1-karboksyylaatti; tai

N-[(3*S*,6*R*)-6-(4-kloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli)piperidin-3-yyli]-2-(4-kloori-3-fluorifenoksi)asetamidi.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1–14 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa kaavalla (I) on stereokemia, kuten se on esitetty kaavassa (Ic)



10 16. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää vähintään yhden jonkin patenttivaatimuksista 1–15 mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, solvaatin, hydraatin, tautomeerin tai stereoisomeerin yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, valinnaisesti yhdistelmässä yhden tai useamman muun bioaktiivisen yhdisteen tai farmaseuttisen koostumuksen kanssa.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1–15 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri käytettäväksi lääkkeenä.

18. Jonkin patenttivaatimuksista 1–15 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi menetelmässä integroituun stressivasteeseen yhteydessä olevan yhden tai useamman taudin tai häiriön hoitamiseksi tai

ehkäisemiseksi.

19. Jonkin patenttivaatimuksista 1–15 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti, hydraatti, tautomeeri tai stereoisomeeri tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi menetelmässä yhden tai useamman taudin tai häiriön hoitamiseksi, joka/jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu leukodystrofioista, älyllisen kehitysvammaisuuden oireyhtymästä, hermorapeumataudeista ja -sairauksista, kasvaintaudeista, infektioitaudeista, tulehdustaudeista, tuki- ja liikuntaelinten sairauksista, aineenvaihduntataudeista, silmäsairauksista, sekä taudeista, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu elimen fibroosista, maksan kroonisista ja akuuteista taudeista, keuhkon kroonisista ja akuuteista taudeista, munuaisen kroonisista ja akuuteista taudeista, sydäninfarktista, sydän- ja verisuonitaudista, sydämen rytmihäiriöistä, ateroskleroosista, selkäydinvammasta, iskeemisestä aivohaverista ja neuropaattisesta kivusta.