



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20230518 T1

HR P20230518 T1

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

(51) MKP:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.08.2023.

(21) Broj predmeta: P20230518T

(22) Datum podnošenja : 27.11.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2017057418
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.11.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17818281.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.11.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018096510
Datum međunarodne objave: 31.05.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3544972 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.10.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3544972 B1
Datum objave europskog patenta: 26.04.2023.

(31) Broj prve prijave: 201662426980 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 28.11.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201762576435 P 24.10.2017. US
201762585016 P 13.11.2017. US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, US
Kapildev Kashmirilal Arora, 15 Freedom Way, Unit 8, Niantic, CT 06357, US
Michael Aaron Brodney, 100 Upland Avenue, Newton, MA 02461, US
Matthew Francis Dunn, 628 Ridge Road, Middletown, CT 06457, US
Michael Eric Green, 22 Ward Street, Apt. 2, Boston, MA 02127, US
Natasha Mariam Kablaoui, 211 Bellevue Street, Newton, MA 02458, US
Gregory Wayne Kauffman, 30 Boulder Way, East Greenwich, RI 02818, US
Scot Richard Mente, 48 Arlmont Street, Arlington, MA 02476, US
Justin Ian Montgomery, 61 Spicer Hill Road, Ledyard, CT 06339, US
Danica Antonia Rankic, 30 Westomere Terrace, New London, CT 06320, US
Bruce Nelsen Rogers, 252 Common Street, Belmont, MA 02478, US
Patrick Robert Verhoest, 23 Calvin Road, Newton, MA 02460, US
Hraste & Partneri odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

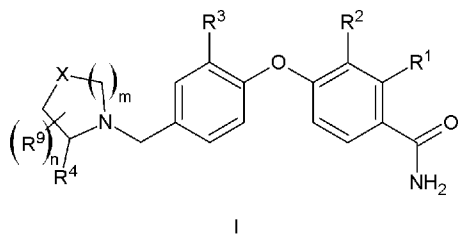
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: HETEROARILFENOKSIBENZAMIDNI OPIOIDNI LIGANDI KAPA

HR P20230518 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj Formule I



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; **naznačen time** što

R^1 je vodik, fluor ili hidroksi;

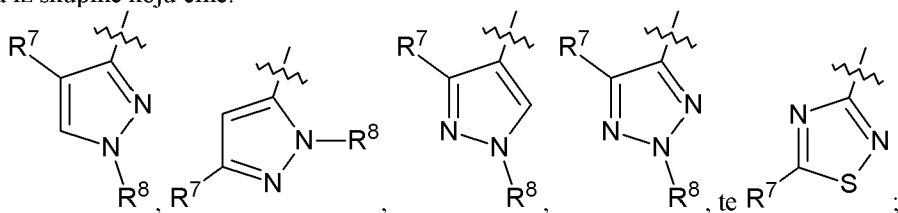
svaki od R^2 i R^3 je neovisno vodik ili fluor;

X je CR^5R^6 ili O;

m je 1 ili 2;

n je 0, 1 ili 2;

R^4 se bira iz skupine koju čine:



svakog od R^5 i R^6 se neovisno bira iz skupine koju čine vodik, fluor, hidroksi, C_1 - C_3 alkil i C_1 - C_3 alkoksi;

svakog od R^7 i R^8 se neovisno bira iz skupine koju čine vodik, C_1 - C_6 alkil i C_1 - C_6 alkoksi;

gdje C_1 - C_6 alkil i C_1 - C_6 alkoksi mogu biti supstituirani s jednim do tri fluora; i

R^9 se svaki put neovisno bira između fluora, C_1 - C_3 alkila i C_1 - C_6 alkoksi, gdje C_1 - C_3 alkil i C_1 - C_6 alkoksi mogu biti supstituirani s jednim do tri fluora.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što

m je 1;

X je CR^5R^6 ;

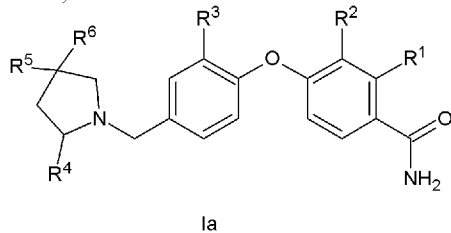
svakog od R^5 i R^6 se neovisno bira iz skupine koju čine vodik, fluor i metil;

R^7 se bira iz skupine koju čine vodik, metil i metoksi; i

R^8 je metil ili vodik;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

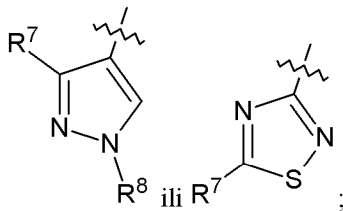
3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 2, Formule Ia



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time** što

R^4 je



svaki od R^5 i R^6 je vodik; i

R^7 je metil ili metoksi;

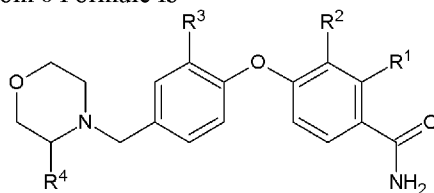
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što

m je 2;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

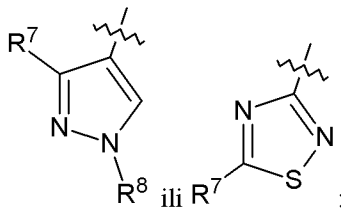
6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 5, **naznačen time** što
X je O;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 6 Formule Ib



Ib

naznačen time što

R⁴ je



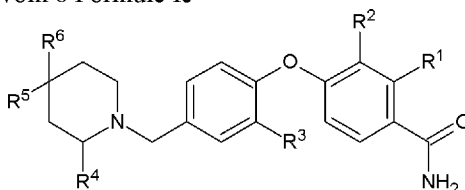
R⁷ je metil ili metoksi; i

R⁸ je metil ili vodik;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 5, **naznačen time** što
X je CR⁵R⁶;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

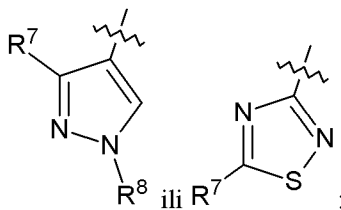
9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8 Formule Ic



Ic

naznačen time što

R⁴ je



svaki od R⁵ i R⁶ je vodik;

R⁷ je metil ili metoksi; i

R⁸ je metil ili vodik;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 kojeg se bira iz skupine koju čine:

(±)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-2-fluorfenoksi)benzamid;

(+)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-2-fluorfenoksi)benzamid;

(-)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-2-fluorfenoksi)benzamid;

(±)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)-3-fluorbenzamid;

4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)-3-fluorbenzamid, ENT-1;

4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)-3-fluorbenzamid, ENT-2;

(±)-3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

(-)-3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

(+)-3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

4-(4-{[(2*S*)-2-(5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

(±)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-fenoksi)benzamid;

- (-)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 (+)-4-(4-{[2-(3-metoksi-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 (±)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-2-hidroksibenzamid;
 (+)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-2-hidroksibenzamid;
 5 (-)-4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-2-hidroksibenzamid;
 3-fluor-4-(4-{[(2*S*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 3-fluor-4-(4-{[3-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)morfolin-4-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-1;
 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-1;
 4-(2-fluor-4-{[3-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)morfolin-4-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-1;
 10 4-(4-{[3-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)rnorfolin-4-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-1;
 4-(4-{[4-fluor-2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 2,
 pretpostavljeni racemat, bilo *cis* ili *trans*;
 4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fluorpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 1;
 4-(4-{[2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fluorpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 2;
 15 4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-2-hidroksibenzamid;
 3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metilpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 1;
 3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metilpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 2;
 3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metilpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 3;
 3-fluor-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metilpirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, Izomer 4;
 20 4-(2-fluor-4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-2;
 2-hidroksi-4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-2;
 2-hidroksi-4-(4-{[(2*S*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 4-(4-{[2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-3-fluorbenzamid, ENT-1;
 (±)-4-(4-{[2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 25 (±)-3-fluor-4-(4-{[2-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 4-(4-{[2-(2,5-dimetil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-2;
 3-fluor-4-(4-{[2-(5-metil-1,2-oksazol-3-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 4-(4-{[2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-2;
 3-fluor-4-(4-{[2-(3-metil-1,2-oksazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid;
 30 4-(4-{[2-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-3-fluorbenzamid;
 4-(4-{[2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-3-fluorbenzamid;
 4-(4-{[2-(2,5-dimetil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}-2-fluorfenoksi)benzamid, ENT-2;
 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid, ENT-2; i
 4-(4-{[(2*S*)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)-3-fluorbenzamid;
 35 ili njegova farmaceutske prihvataljiva sol.
11. Spoj, **naznačen time** što je 4-(4-{[2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamid; ili
 njegova farmaceutske prihvataljiva sol.
12. Spoj, **naznačen time** što je 4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-
 il]metil}fenoksi)benzamid; ili njegova farmaceutske prihvataljiva sol.
- 40 13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži terapijski djelotvornu količinu spoja u skladu s bilo kojim od
 patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegove farmaceutske prihvataljive soli, zajedno s farmaceutske prihvataljivim
 vehikulum, razrjeđivačem ili nosačem.
14. Kristalni oblik 4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamida (Oblik 2),
naznačen time što navedeni kristalni oblik ima analitički parametar kojeg se bira iz skupine koju čine:
 45 NMR spektar čvrstog stanja, koji sadrži ¹³C kemijske pomake (ppm) kod 37,9 ± 0,2, 119,6 ± 0,2, 124,2 ± 0,2,
 126,4 ± 0,2, te 152,6 ± 0,2;
 uzorak difrakcije rendgenskih zraka na prahu koji sadrži signale pod difrakcijskim kutevima (2θ) od 13,3 ± 0,2,
 17,8 ± 0,2, 10,1 ± 0,2, 15,1 ± 0,2, te 24,7 ± 0,2, gdje je analiza difrakcije rendgenskih zraka provedena uz pomoć
 difraktometra Bruker AXS D4 Endeavor, opremljenog bakrenim izvorom zračenja, difrakcijskom pukotinom od
 50 0,6 mm, uz napon i struju rendgenske cijevi od 40 kV odnosno 40 mA, a podaci su prikupljeni goniometrom θ-
 2θ, uz prosjek Cu Kα od 3,0 do 40,0 stupnjeva 2θ, pri veličini koraka od 0,037 stupnjeva i trajanje koraka od 10
 sekundi; i
 Ramanski spektar, koji sadrži pomake Ramanskih signala (cm⁻¹) kod ± 39 ± 2, 1174 ± 2, 1660 ± 2, 1597 ± 2, te
 815 ± 2, gdje je Ramanski spektar prikupljen uz pomoć Nicolet NXR FT-Ramanskog pribora, pridodanog FT-
 55 IR klupi, opremljenoj laserom Nd:YV04 izlaznog zračenja 1064 nm i germanijskim detektorom hlađenim
 tekućim dušikom, uz upotrebu lasera snage 0,5 W, 512 pridodane skenove, rezoluciju od 2 cm⁻¹ i Happ-
 Genzelovu apodizaciju.
15. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži kristalni oblik 4-(4-{[(2*S*)-2-(3-metoksi-1-metil-1*H*-pirazol-4-
 il)pirolidin-1-il]metil}fenoksi)benzamida (Oblik 2) u skladu s patentnim zahtjevom 14 u terapijski djelotvornoj
 60 količini, u smjesi s najmanje jednim farmaceutske prihvataljivim pomoćnim sredstvom.

16. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili 15, spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili kristalni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju poremećaja, stanja ili bolesti središnjeg živčanog sustava i neuroloških poremećaja kod kojih može imati ulogu opioidni receptor κ , gdje se poremećaje, stanja ili bolesti središnjeg živčanog sustava i neurološki poremećaji kod kojih može imati ulogu opioidni receptor κ bira između kognitivnih poremećaja, osobito demencije povezane s HIV-om, Alzheimerove bolesti i blagog kognitivnog poremećaja, demencije s Lewyjevim tjelešcima, vaskularne demencije, demencije povezane s lijekovima; poremećaja povezanih s grčevima mišića, slabošću, tremorima, ili korejom, Parkinsonovom bolešću, demencije s Lewyjevim tjelešcima, Huntingtonove bolesti, tardivne diskinezije, frontotemporalne demencije, Creutzfeldt-Jacobove bolesti, mioklonusa, distonije, delirija, Gilles de la Touretteovog sindroma, epilepsije, mišićnih grčeva; poremećaja spavanja, osobito hipersomnije, poremećaja dnevnog ritma spavanja, nesanice, parasomnije, te psihijatrijskih poremećaja, primjerice povezanih s anksioznošću, osobito akutnog stresnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, agorafobije, te opsesivno-kompulzivnog poremećaja; poremećaja kontrole poriva, osobito kompulzivnog kockanja i povremenog eksplozivnog poremećaja; poremećaja raspoloženja, osobito bipolarnog I poremećaja, bipolarnog II poremećaja, manije, miješanog afektivnog stanja, velike depresije, kronične depresije, sezonske depresija, psihotične depresije, sezonske depresije, predmenstrualnog sindroma, predmenstrualnog disforičnog poremećaja, te poslijeporodajne depresije; psihomotoričkog poremećaja; psihotičnih poremećaja, osobito shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, shizofreniformnog, te sumanutog poremećaja; poremećaja zloupotrebe tvari, osobito ovisnosti o narkoticima, osobito recidivirane ovisnosti, poput ovisnosti o narkoticima, osobito ovisnosti o opioidima, poput heroína, oksikodona, morfina, hidrokodona, hidromorfona, alkoholizam, ovisnosti o amfetaminu, ovisnosti u metamfetaminu, ovisnosti o kokainu, ovisnosti o nikotinu, ovisnosti o kanabinoidima, poput ovisnosti o marihuani, te sindrom ustezanja od narkotika; poremećaja jedenja, osobito anoreksije, bulimije, poremećaja prejedanja, hiperfagije, pretilosti, kompulzivnih poremećaja jedenja i pagofagije; poremećaja spolne disfunkcije, poput prijevremene ejakulacije; i pedijatrijskih psihijatrijskih poremećaja, osobito poremećaja nedostatka pažnje, poremećaja nedostatka pažnje/hiperaktivnosti, poremećaja ponašanja, te poremećaja autističnog spektra.
17. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili 15, spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili kristalni oblik u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u liječenju neurološkog poremećaja ili psihijatrijskog poremećaja.
18. Farmaceutski pripravak, spoj, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili kristalni oblik, namijenjeni upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, **naznačeni time** što neurološki poremećaj se bira između sindroma spinocerebelarne ataksije i diskinezije koju uzrokuje levodopa kod Parkinsonove bolesti, a psihijatrijski poremećaj se bira između neurokognitivnog poremećaja, poremećaja zloupotrebe tvari, depresivnog poremećaja, anksioznog poremećaja, poremećaja povezanog s traumom i uzročnikom stresa, te poremećaja hranjenja i jedenja.