



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20161558 T1

HR P20161558 T1

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

(51) MKP:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.12.2016.

(21) Broj predmeta: P20161558T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 22.11.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2013058347  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.09.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13792085.6  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.09.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014045156  
Datum međunarodne objave: 27.03.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2897956 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 29.07.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2897956 B1  
Datum objave europskog patenta: 09.11.2016.

(31) Broj prve prijave: 201261703969 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 21.09.2012. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US**  
**Christopher William Am Ende, 32 Hunting Ridge Drive, Mystic, CT 06355, US**  
**Michael Eric Green, 22 Ward Street, Apt No. 2, Boston, MA 02127, US**  
**Douglas Scott Johnson, 85 Adin Drive, Concord, MA 01742, US**  
**Gregory Wayne Kauffman, 30 Boulder Way, East Greenwich, RI 02818, US**  
**Christopher John O'Donnell, 71 Oxford Court, Mystic, CT 06355, US**  
**Nandini Chaturbhai Patel, 70 Hope Avenue Apt. 205, Waltham, MA 02453, US**  
**Martin Youngjin Pettersson, 3 Gilson Road, Littleton, MA 01460, US**  
**Antonia Friederike Stepan, 1110 Beacon Street, Apt 2B, Brookline, MA 02446, US**  
**Cory Michael Stiff, 883 Montauk Avenue Apt. 4, New London, CT 06320, US**  
**Chakrapani Subramanyam, 314 Great Pond Road, South Glastonbury, CT 06733, US**  
**Tuan Phong Tran, 106 Church Hill Road, Ledyard, CT 06339, US**  
**Patrick Robert Verhoest, 23 Calvin Road, Newton, MA 02460, US**  
**Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR**

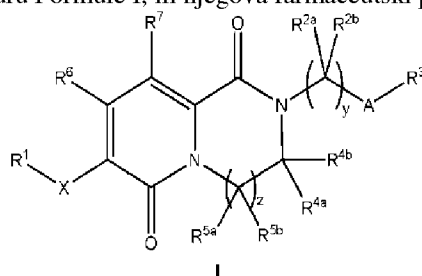
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **NOVI BICIKLIČKI PIRIDINONI**

HR P20161558 T1

## PATENTNI ZAHITJEVI

- 5 1. Spoj, **naznačen time** što ima strukturu Formule I, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol:



gdje:

X je 5- do 14-eročlani heteroaril koji sadrži 1-3 heteroatoma;

R<sup>1</sup> je vodik, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ili C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil; gdje navedeni alkil, cikloalkil ili alkenil mogu biti supstituirani s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine fluor, hidroksil i C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksi;

A je C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil ili 4- do 10-eročlani heterocikloalkil; gdje navedeni cikloalkil ili heterocikloalkil mogu biti supstituirani s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine halogen i C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil;

R<sup>2a</sup> i R<sup>2b</sup> su svaki puta neovisno vodik, fluor, cijano, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>bicikloalkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil ili fenil; gdje navedeni alkil, alkenil, cikloalkil, bicikloalkil, alkinil ili fenil mogu biti supstituirani s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine cijano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil i fluor; ili R<sup>2a</sup> i R<sup>2b</sup>, zajedno s ugljikom na kojeg su vezani, tvore 3- do 5-eročlani cikloalkil, koji može biti supstituiran s jednim do tri R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> je vodik, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(4- do 10-eročlani heterocikloalkil), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(5- do 10-eročlani heteroaril) ili -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-OR<sup>12</sup>; gdje navedeni alkil, alkenil, cikloalkil, heterocikloalkil, aril ili heteroaril mogu biti supstituirani s jednim do pet R<sup>11</sup>;

svaki od R<sup>4a</sup> i R<sup>4b</sup> je neovisno vodik, -CF<sub>3</sub> ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine -CF<sub>3</sub>, cijano i fluor;

ili R<sup>4a</sup> i R<sup>4b</sup>, zajedno s ugljikom na kojeg su vezani, tvore 3- do 5-eročlani cikloalkil, gdje navedeni cikloalkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine -CF<sub>3</sub>, cijano, fluor i C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil;

R<sup>5a</sup> i R<sup>5b</sup> su svaki puta neovisno vodik, -CF<sub>3</sub> ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svakog neovisno bira iz skupine koju čine -CF<sub>3</sub>, cijano i fluor; ili R<sup>5a</sup> i R<sup>5b</sup>, zajedno s ugljikom na kojeg su vezani, tvore 3- do 5-eročlani cikloalkil, gdje navedeni cikloalkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine -CF<sub>3</sub>, cijano, fluor i C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> i R<sup>8</sup> svaki od je neovisno vodik, -CF<sub>3</sub>, cijano, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili -OR<sup>9</sup>; uz uvjet da R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> ne mogu oba biti -OH;

R<sup>9</sup> je vodik, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili -CF<sub>3</sub>; gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine cijano i fluor;

svaki R<sup>10</sup> je neovisno vodik, halogen, cijano, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili -SF<sub>5</sub>; gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri fluora;

svaki R<sup>11</sup> je neovisno vodik, halogen, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil), -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril) ili -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(5- do 10-eročlani heteroaril) **naznačen time** što navedeni -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril ili heteroaril može biti supstituiran s jednim do pet supstituenti, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine halogen i -CF<sub>3</sub>;

svaki R<sup>12</sup> je vodik, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, -(C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil), -(C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(4- do 10-eročlani heterocikloalkil), -(C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril) ili -(C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(5- do 10-eročlani heteroaril); gdje navedeni alkil, cikloalkil, heterocikloalkil, aril ili heteroaril može biti supstituiran s jednim do pet R<sup>14</sup>;

svaki R<sup>13</sup> je neovisno vodik, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, halogen, cijano, -CF<sub>3</sub> ili -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>14</sup> je neovisno vodik, -CF<sub>3</sub>, cijano, halogen ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil; gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri supstituenta, od kojih se svaki neovisno bira iz skupine koju čine hidroksil, -CF<sub>3</sub>, cijano i fluor; i

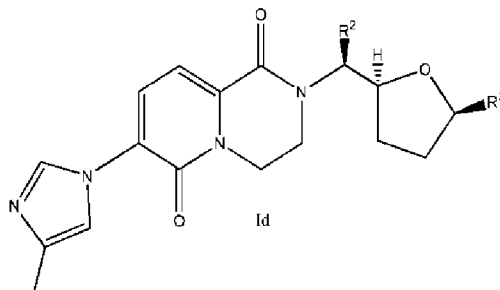
svaki t ili n je cijeli broj, koji se neovisno bira između 0, 1, 2 ili 3;

svaki z je cijeli broj, koji se neovisno bira između 1 ili 2;

svaki y je cijeli broj, koji se neovisno bira između 0, 1, 2, 3 ili 4.

- 50 2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je X imidazolil, pirazolil, izotiazolil, tiazolil, izoksazolil, oksazolil ili piridilil; i R<sup>1</sup> je C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil.
3. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je X imidazolil; i R<sup>1</sup> je metil.

4. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je z 1; i svaki od R<sup>4a</sup> i R<sup>4b</sup> je neovisno vodik ili metil.
5. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što su R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, te R<sup>7</sup> neovisno vodik.
6. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je y 0 ili 1; i R<sup>2a</sup> i R<sup>2b</sup> su neovisno vodik ili metil.
7. Spoj u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je A ciklobutil, ciklopentil, ili cikloheksil.
8. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, ili a njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je A dihidroizoksazolil, tetrahidrofuranil ili tetrahidropiraniil.
9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je A tetrahidrofuranil.
10. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 8, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je A tetrahidropiraniil.
11. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 6 to 10, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je R<sup>3</sup>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril) ili -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-OR<sup>12</sup>; i t je 0 ili 1.
12. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 11, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je R<sup>3</sup>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril); t je 0; i navedeni aril je fenil, koji može biti supstituiran s jednim do tri R<sup>11</sup>, gdje se R<sup>11</sup> bira iz skupine koju čine fluor, klor, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OR<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil, te C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil; gdje su navedeni alkil ili navedeni cikloalkil izborno i neovisno supstituirani s jednim do tri supstituenta, koji se biraju iz skupine koju čine halogen i -CF<sub>3</sub>.
13. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 11, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je R<sup>3</sup>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(5- do 10-eročlani heteroaril), a navedeni heteroaril je tiofenil, koji može biti supstituiran s jednim do tri R<sup>11</sup>, gdje se R<sup>11</sup> bira iz skupine koju čine fluor, klor, te -CF<sub>3</sub>.
14. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 11, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je R<sup>3</sup>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-OR<sup>12</sup>; t je 0; i R<sup>12</sup> se bira između fenila, naftila ili dihidroindenila; gdje su navedeni fenil, naftil ili dihidroindenil izborno i neovisno supstituirani s jednim do tri R<sup>14</sup>, koje se bira iz skupine koju čine fluor, klor, -CF<sub>3</sub>, te C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil; gdje navedeni alkil može biti neovisno supstituiran s jednim do tri supstituenta, koje se bira iz skupine koju čine halogen i -CF<sub>3</sub>.
15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ima strukturu Formule Id, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol:



gdje:

- R<sup>2</sup> je vodik ili metil; R<sup>3</sup> je -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril) ili -(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(5- do 10-eročlani heteroaril), gdje navedeni aril ili heteroaril mogu biti supstituirani s jednim do tri R<sup>11</sup>, koje se neovisno bira iz skupine koju čine fluor, klor, -CF<sub>3</sub>, -SF<sub>5</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, te -OCHF<sub>2</sub>; R<sup>10</sup> je neovisno vodik, halogen, cijano, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili -SF<sub>5</sub>; gdje navedeni alkil može biti supstituiran s jednim do tri fluora; i t je 0 ili 1.
16. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je t 0; i R<sup>3</sup> je fenil, koji može biti supstituiran s jednim do tri R<sup>11</sup>.
17. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je R<sup>3</sup> tiofenil, koji može biti supstituiran s jednim do tri R<sup>11</sup>.
18. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dion.
19. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-klor-2-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dion.
20. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3,5-difluor-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dion.
21. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-klor-3,5-difluorfenil)tetrahidrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dion.

22. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4,5-difluor-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-dion.
- 5 23. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-dion.
24. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-klor-5-fluor-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-dion.
- 10 25. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 15, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** što je navedeni spoj 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-klor-3-fluor-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofuran-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-dion.
- 15 26. Spoj kao što je definiran u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 25, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju neurodegeneracije i psihijatrijskih poremećaja, uključujući Alzheimerovu bolest ili Niemann-Pickovu bolest tipa C.
27. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 25, ili njegovu farmaceutska prihvatljivu sol, kao i farmaceutska prihvatljivu pomoćnu tvar.