



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211277 T1



HR P20211277 T1

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

(51) MKP:

C07C 229/50 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 12.11.2021.

(21) Broj predmeta: P20211277T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 09.08.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP2017016125
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.04.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17724459.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.04.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017183734
Datum međunarodne objave: 26.10.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3445743 A1
Datum objave europske prijave patenta: 27.02.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3445743 B1
Datum objave europskog patenta: 04.08.2021.

(31) Broj prve prijave: 2016083147

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.04.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: JP

(73) Nositelj patenta:

**Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku,
Tokyo 170-8633, JP**

(72) Izumitelji:

**Norikazu Otake, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., 24-1 Takada 3-
chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP**

**Takashi Hashihayata, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., 24-1 Takada 3-
chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP**

**Yohei Matsuda, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., 24-1, Takada 3-
chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP**

**Seiji Masuda, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., 24-1 Takada 3-chome,
Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP**

**Yuko Yamauchi, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., 24-1, Takada 3-
chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

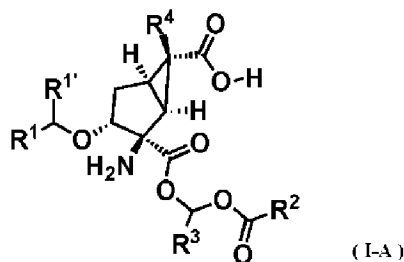
(54) Naziv izuma:

PREDLIJEK DERIVATA AMINOKISELINE

HR P20211277 T1

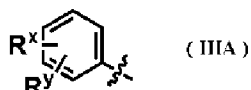
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj predstavljen formulom (I-A):



5 naznačen time što

R^1 predstavlja skupinu C_{1-6} alkil, heteroarilnu skupinu po izboru supstituiranu s jednim atomom halogena, ili sljedećom formulom (IIIA) :



gdje R^x predstavlja vodikov atom, halogeni atom, skupinu C_{1-6} alkil, ili skupinu C_{1-6} alkoksi, pri čemu skupina C_{1-6} alkil i skupina C_{1-6} alkoksi su svaka po izboru supstituirane s jednim do tri atoma halogena, i

R^y predstavlja vodikov atom, fluorov atom, skupinu C_{1-6} alkil, ili skupinu C_{1-6} alkoksi, pri čemu skupina C_{1-6} alkil i skupina C_{1-6} alkoksi su svaka po izboru supstituirane s jednim do tri atoma halogena,

$R^{1'}$ predstavlja vodikov atom ili skupinu C_{1-6} alkil,

ili R^1 i $R^{1'}$ po izboru tvore C_{3-8} cikloalkan zajedno s atomom ugljika koji mu je susjedan,

R^2 predstavlja skupinu C_{3-6} alkil, skupinu C_{3-8} cikloalkil po izboru supstituiranu s jednom do tri skupine C_{1-6} alkil, skupinu C_{3-8} cikloalkoksi po izboru supstituiranu s jednom do tri skupine C_{1-6} alkil i po izboru ima skupinu C_{1-5} alkilen koja umrežava dva različita ugljikova atoma u prstenu, skupinu adamantil po izboru supstituiranu s jednom do tri skupine C_{1-6} alkil, ili fenilnu skupinu,

R^3 predstavlja vodikov atom ili skupinu C_{1-6} alkil, i

R^4 predstavlja vodikov atom ili fluorov atom,

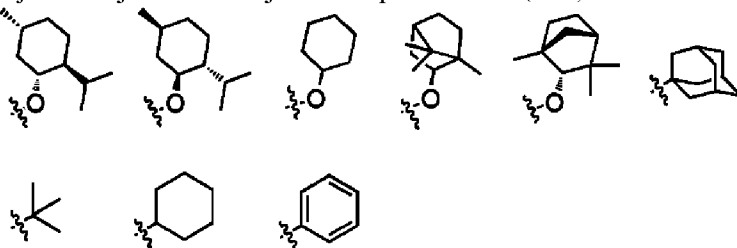
ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što R^4 je fluorov atom, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
3. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time što R^1 je etilnu skupinu, skupina 4-fluorofenil, skupina 3,4-difluorofenil, skupina 4-fluoro-3-metoksifenil, skupina 4-(trifluorometil)fenil, skupina 3-fluorofenil, skupina 4-metilfenil, skupina 6-kloropiridin-2-il, skupina 6-kloropiridin-3-il, skupina 5-kloropiridin-2-il ili skupina 2-metilpropil,

$R^{1'}$ predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu,

ili R^1 i $R^{1'}$ po izboru tvore ciklopentan zajedno s atomom ugljika koji mu je susjedan,

R^2 predstavlja bilo koju strukturu sljedeće skupine formula (IIIB):



i

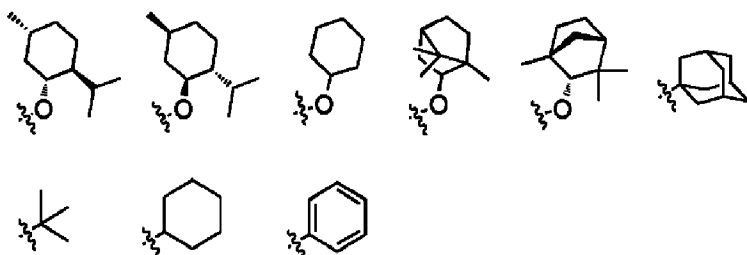
R^3 je vodikov atom ili skupina C_{1-6} alkil, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što R^4 je vodikov atom, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.
5. Spoj prema patentnom zahtjevu 4, naznačen time što R^1 je etilna skupina, skupina 4-fluorofenil, skupina 3,4-difluorofenil, skupina 4-fluoro-3-metoksifenil, skupina 4-(trifluorometil)fenil, skupina 3-fluorofenil, skupina 4-metilfenil, skupina 6-kloropiridin-2-il, skupina 6-kloropiridin-3-il, skupina 5-kloropiridin-2-il ili 2-metilpropil,

$R^{1'}$ predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu,

ili R^1 i $R^{1'}$ po izboru tvore ciklopentan zajedno s atomom ugljika koji mu je susjedan,

R^2 predstavlja bilo koju strukturu sljedeće skupine formule (IIIB) :



(IIIb)

i

R^3 je vodikov atom ili skupina C_{1-6} alkil, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

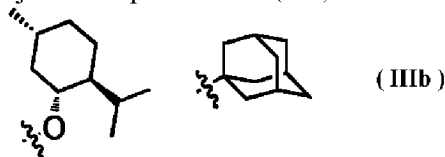
6. Spoj prema patentnom zahtjevu 4 ili 5, naznačen time što R^1 je skupina 4-fluorofenil ili skupina 3,4-difluorofenil, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

7. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4 do 6, naznačen time što

R^1 je skupina 4-fluorofenil,

$R^{1'}$ je vodikov atom, i

R^2 predstavlja bilo koju strukturu sljedeće skupine formule (IIIb) :

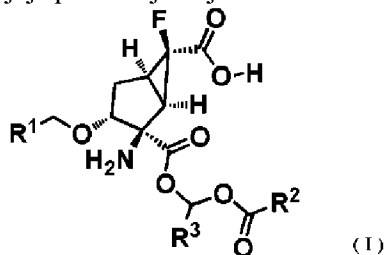


(IIIb)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 4 do 7, naznačen time što R^3 je metilna skupina, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, koji je predstavljen sljedećom formulom (I):

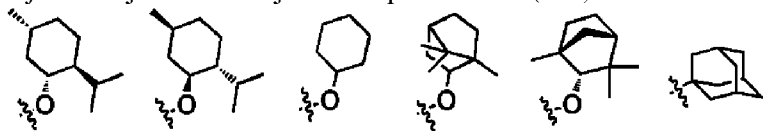


(I)

naznačen time što

R^1 predstavlja etilnu skupinu, skupinu 4-fluorofenil ili skupinu 3,4-difluorofenil,

R^2 predstavlja bilo koju strukturu sljedeće skupine formule (IIIa') :



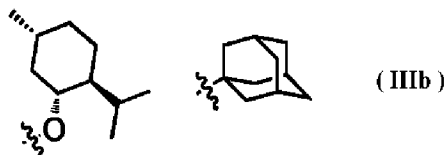
(IIIa')

i

R^3 predstavlja vodikov atom ili skupinu C_{1-6} alkil,

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Spoj prema patentnom zahtjevu 9, naznačen time što R^2 predstavlja bilo koju strukturu sljedeće skupine formule (IIIb) :



(IIIb)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

11. Spoj prema patentnom zahtjevu 9 ili 10, naznačen time što R^3 je metilna skupina, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

12. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je spoj bilo koji od sljedećih spojeva:

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0] heksan-6-karboksilna kiselina,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]metoksi}karbonil)biciklo[3.1.0] heksan-6-karboksilna kiselina,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0] heksan-6-karboksilna kiselina,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-({[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]metoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({1-([[(1S,2R,5S)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({1-([[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-propoksi-2-({1-([[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({1-([[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-il]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]metoksi}biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoksifenil)etoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-3-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-metilfenil)metoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-metilbutoksi)-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(ciklopentiloksi)-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(2,2-dimetilpropanoil)oksi]metoksi}karbonil)-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-([[(benzoi]oksi]metoksi}karbonil)-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-2-({[(cikloheksankarbonil)oksi]metoksi}karbonil)-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, i
 (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,

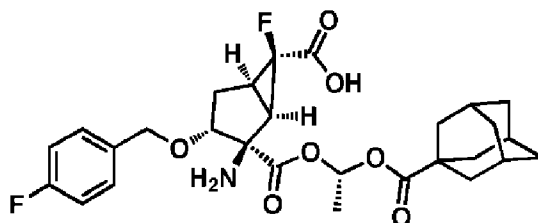
ili njihova farmaceutska prihvatljiva sol.

13. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je spoj bilo koji od sljedećih spojeva:

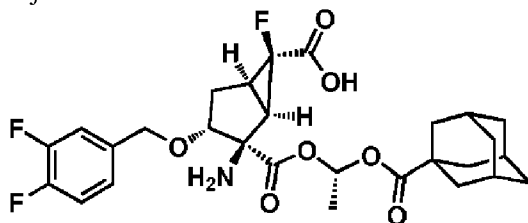
(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-({[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]metoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-({[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]metoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({(1R)-1-([[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi}karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]metoksi}biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(3-fluorofenil)metoksi]-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,
 (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-({(1S)-1-([[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi}karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina,

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(1R)-1-(4-fluoro-3-metoksifenil)etoksi]-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(5-kloropiridin-2-il)metoksi]-6-fluoro-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(6-kloropiridin-3-il)metoksi]-6-fluoro-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-metilfenil)metoksi]-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-(3-metilbutoksi)-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(ciklopentiloksi)-6-fluoro-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, i (1S,2R,3R,5R,6S)-2-amino-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, ili njihova farmaceutske prihvatljiva sol.

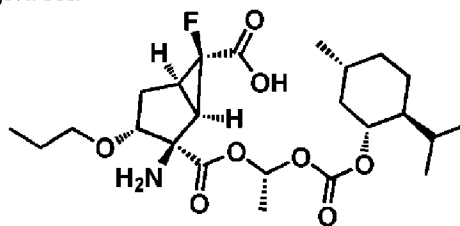
14. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3 ili 9 do 11, naznačen time što je spoj slijedeći spoj: (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoksi]-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol.



15. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3 ili 9 do 11, naznačen time što je spoj slijedeći spoj: (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-difluorofenil)metoksi]-6-fluoro-2-((1S)-1-[(triciklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-1-karbonil)oksi]etoksi)karbonil)biciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol.



16. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3 ili 9 do 11, naznačen time što je spoj slijedeći spoj: (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-2-((1R)-1-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)cikloheksil]oksi)karbonil)oksi]etoksi)karbonil)-3-propoksibiciklo[3.1.0]heksan-6-karboksilna kiselina, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol.



17. Lijek naznačen time što sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16 ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol i farmaceutske prihvatljiv nosač, pomoćnu tvar ili razrjeđivač.
18. Sredstvo za uporabu u prevenciji ili liječenju stanja odabranog iz skupine koja se sastoji od poremećaja raspoloženja, anksioznog poremećaja, kognitivnih poremećaja, razvojnih poremećaja, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, poremećaja spavanja, Huntingtonove koreje, poremećaja prehrane, ovisnosti o drogama, epilepsije, infarkta mozga, cerebralne ishemije, cerebralnog edema, traume glave, upala i imunoloških bolesti, koje sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16 ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol.
19. Sredstvo za uporabu prema patentnom zahtjevu 18, naznačeno time što je stanje poremećaj raspoloženja odabran od depresije i bipolarnog poremećaja.