



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20190613 T1

HR P20190613 T1

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

(51) MKP:

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 28.06.2019.

(21) Broj predmeta: P20190613T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 29.03.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014013619
Datum podnošenja međunarodne prijave: 29.01.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14703747.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 29.01.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014120783
Datum međunarodne objave: 07.08.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2951183 A1
Datum objave europske prijave patenta: 09.12.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2951183 B1
Datum objave europskog patenta: 13.03.2019.

(31) Broj prve prijave: 201361757903 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 29.01.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Aptinyx Inc., 1801 Maple Avenue, Suite 4300, Evanston, IL 60201, US**
(72) Izumitelj: **John A. Lowe III, 28 Cove Side Lane, Stonington, CT 06378, US**
M. Amin Khan, 720 Oakton Street 3A, Evanston, IL 60202, US

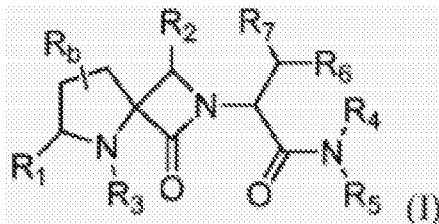
(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SPIRO-LAKTAM MODULATORI NMDA RECEPTORA I NJIHOVE UPORABE**

HR P20190613 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj predstavljen formulom I:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer i/ili N-oksidi, pri čemu

R_b je odabran od skupine koja se sastoji od H, halogena, hidroksi, cijano i C_1-C_6 alkila;

R_1 je H ili C_1-C_6 alkil;

R_2 je H ili C_1-C_6 alkil;

R_3 je odabran od skupine koja se sastoji od H, C_1-C_6 alkila i skupine koja štiti dušik;

pri čemu je skupina koja štiti dušik odabrana od skupine koja se sastoji od 9-fluorenilmetiloksikarbonila, tert-butoksikarbonila, karbobenziloksikarbonila, p-metoksibenziloksikarbonila, acetila, trifluoroacetila, benzoila, benzila, p-metoksibenzila, p-metoksifenila, 3,4-dimetoksibenzila, trifenilmetila, p-toluensulfonila, $-C(O)OR_{31}$ i $-C(O)R_{32}$; pri čemu

R_{31} je odabran od skupine koja se sastoji od C_1-C_6 alkila, C_1-C_6 haloalkila, C_2-C_6 alkenila, C_2-C_6 alkinila, C_3-C_{10} cikloalkila, $-CH_2-C_3-C_{10}$ cikloalkila, $-CH_2$ -fenila i $-CH_2$ -piridila, pri čemu je bilo koji prethodno spomenuti cikloalkil izborna supstituiran s od 1-3 neovisno odabranih C_1-C_3 alkila, i pri čemu je fenil izborna supstituiran s od 1-2 supstituenata neovisno odabranih od C_1-C_3 alkila, C_1-C_3 haloalkila, C_1-C_3 alkoksi, C_1-C_3 haloalkoksi, nitro, halo, SO_2Me , cijano i

$-OC(O)CH_3$; i R_{32} je odabran od skupine koja se sastoji od H, C_1-C_6 alkila, C_1-C_6 haloalkila, fenila i piridila, pri čemu je fenil izborna supstituiran s od 1-2 supstituenata neovisno odabranih od C_1-C_3 alkila, C_1-C_3 haloalkila, C_1-C_3 alkoksi, C_1-C_3 haloalkoksi, nitro, halo, SO_2Me , cijano i $-OC(O)CH_3$;

R_4 i R_5 su svaki neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od H, C_1-C_6 alkila, X i $-C_1-C_6$ alkilen-X, pri čemu je X odabran od skupine koja se sastoji od

(i) C_3-C_6 cikloalkila;

(ii) heteroarila uključujući od 5 do 6 atoma prstena pri čemu su 1, 2, ili 3 od atoma prstena neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od N, NH, $N(C_1-C_3)$ alkila, O i S;

(iii) heterociklila uključujući od 3 do 6 atoma prstena pri čemu su 1, 2, ili 3 od atoma prstena neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od N, NH, $N(C_1-C_3)$ alkila, O i S; i

(iv) fenila;

pri čemu su C_3-C_6 cikloalkil i heterociklil svaki izborna supstituirani s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, okso, C_1-C_6 alkila, hidroksila, C_1-C_6 alkoksi i $-N(R')R'$; i heteroaril i fenil su svaki izborna supstituirani s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1-C_6 alkila, hidroksila, C_1-C_6 alkoksi i $-N(R')R'$;

ili R_4 i R_5 zajedno s dušikom na kojeg su vezani tvore:

heterociklil uključujući od 4 do 6 atoma prstena, pri čemu heterociklil uključuje ne više od dva heteroatoma prstena (uključujući atom dušika koji je vezan na R_4 i R_5), i drugi heteroatom prstena, kada je prisutan, je neovisno odabran od skupine koja se sastoji od N, NH, $N(C_1-C_3)$ alkila, O i S; i pri čemu je heterociklil izborna supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, okso, C_1-C_6 alkila, hidroksila, C_1-C_6 alkoksi i $-N(R')R'$; ili

heteroaril uključujući od 5 do 6 atoma prstena; pri čemu heteroaril uključuje ne više od četiri heteroatoma prstena (uključujući atom dušika koji je vezan na R_4 i R_5), i svaki dodatni heteroatom prstena, kada je prisutan, je neovisno odabran od skupine koja se sastoji od N, NH, $N(C_1-C_3)$ alkila, O i S; i pri čemu je heteroaril izborna supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1-C_6 alkila, hidroksila, C_1-C_6 alkoksi i $-N(R')R'$;

R_6 je odabran od skupine koja se sastoji od $-OH$, C_1-C_6 alkoksi, $-OC(O)-C_1-C_6$ alkila, $-OC(O)$ fenila i $-N(R')R'$;

R' je neovisno odabran za svako pojavljivanje od H i C_1-C_6 alkila; i

R_7 je H ili C_1-C_6 alkil.

2. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu R_1 je H, i/ili pri čemu R_2 je H.

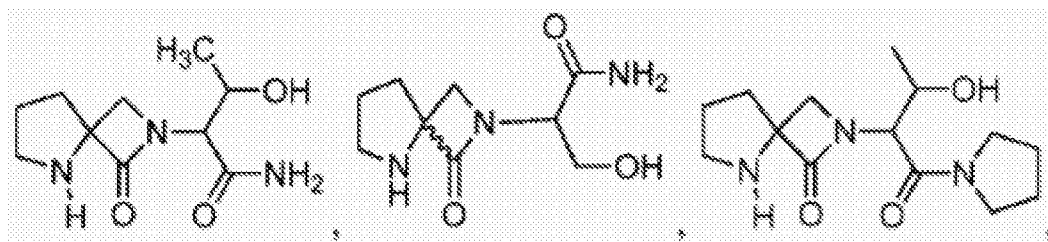
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, pri čemu R_3 je H; ili pri čemu R_3 je skupina koja štiti dušik.

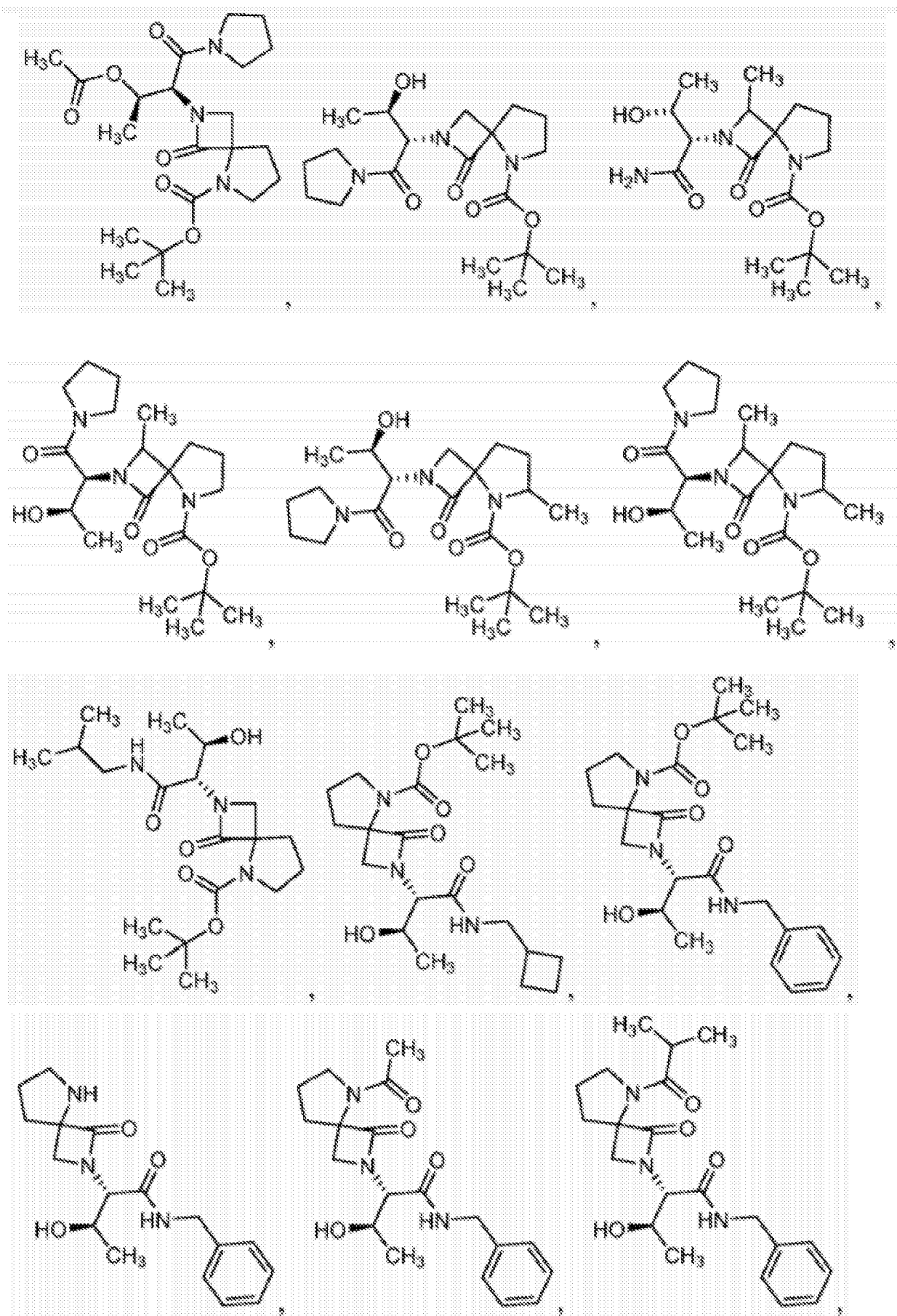
4. Spoj prema zahtjevu 3, pri čemu R_3 ima formulu:

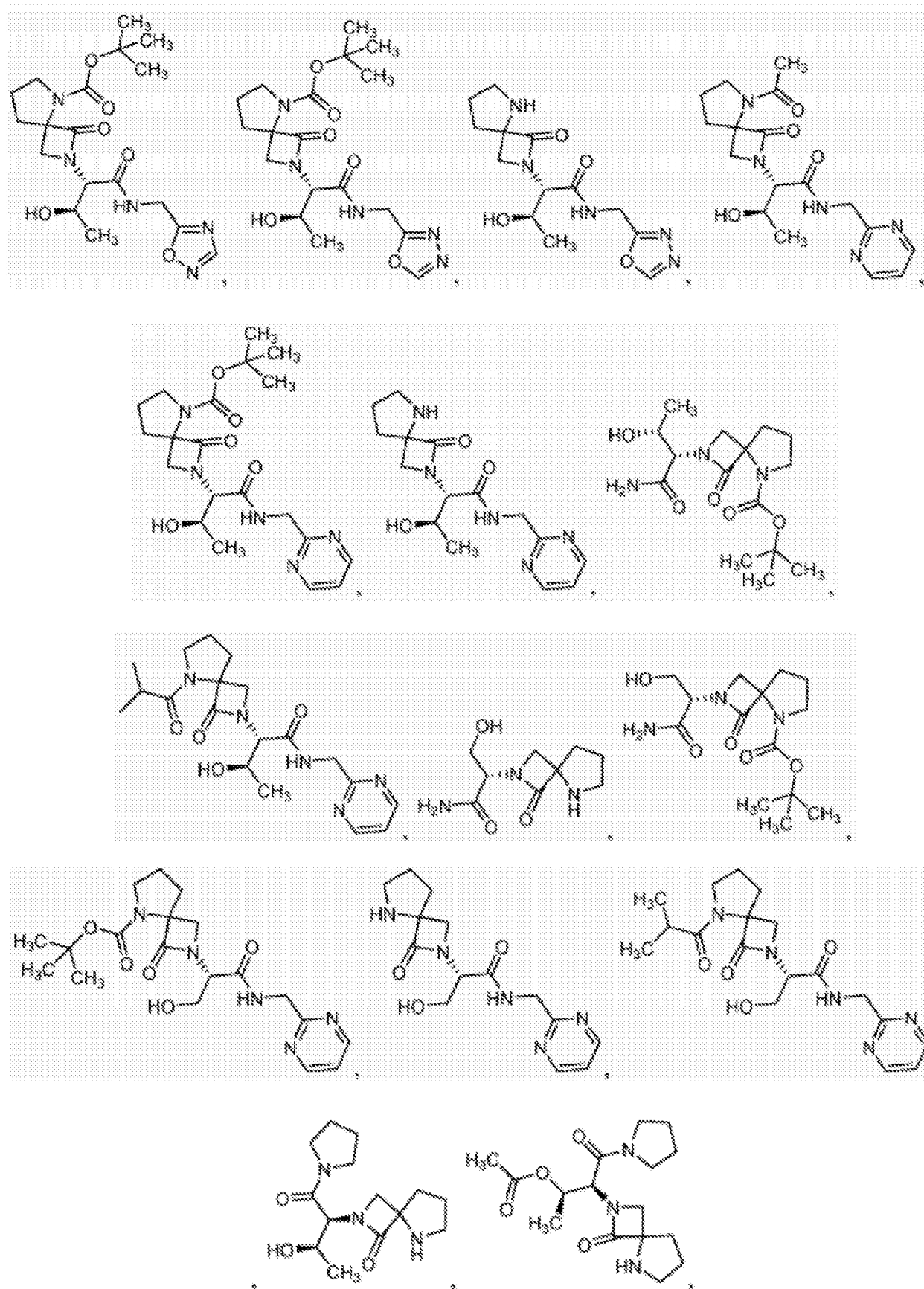
a) $-C(O)OR_{31}$; ili

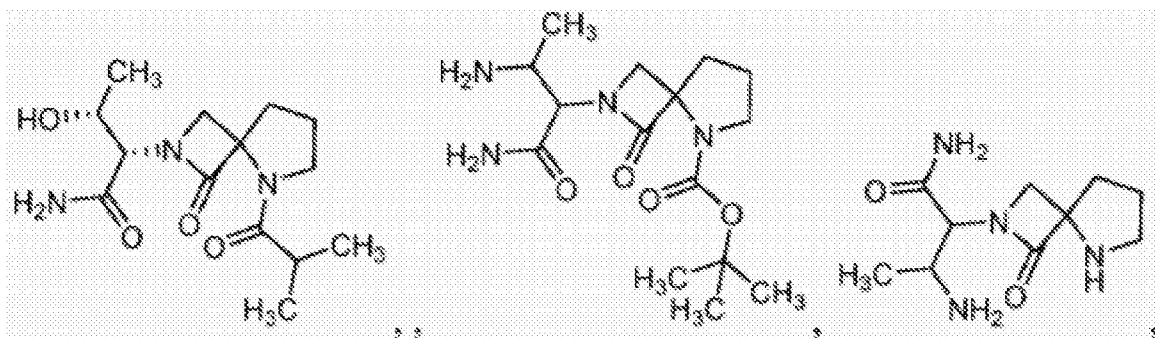
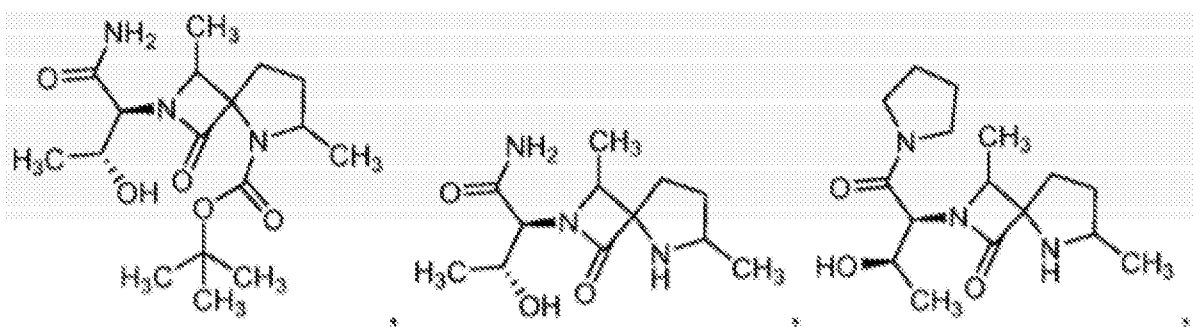
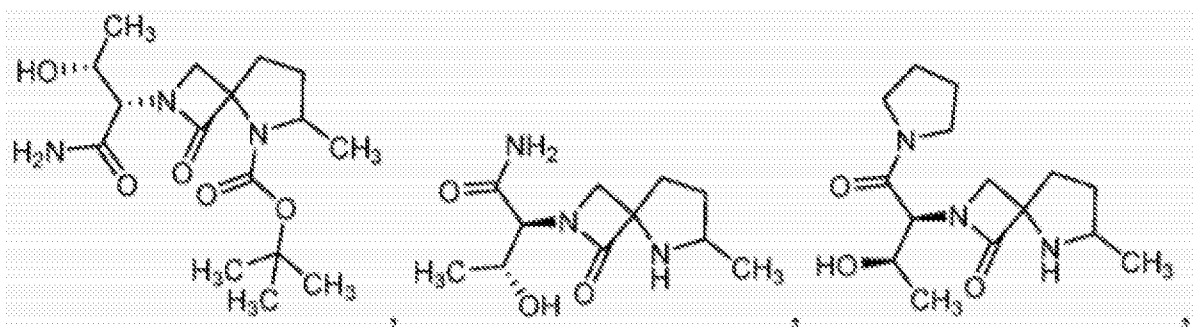
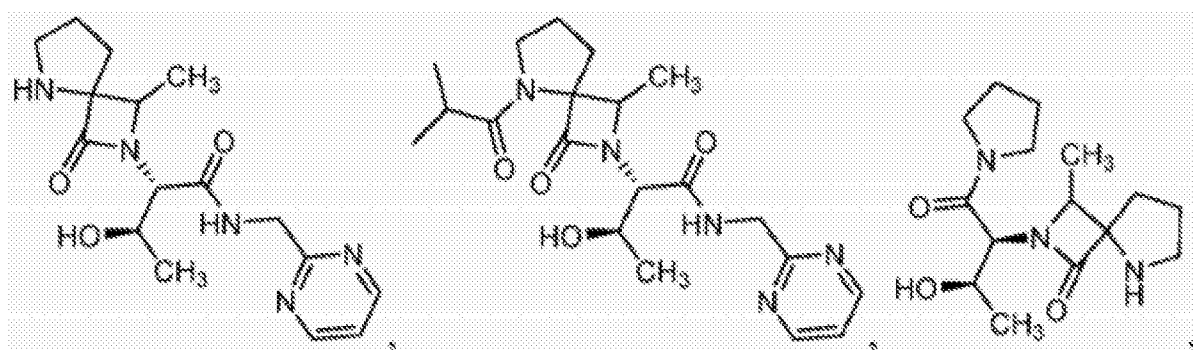
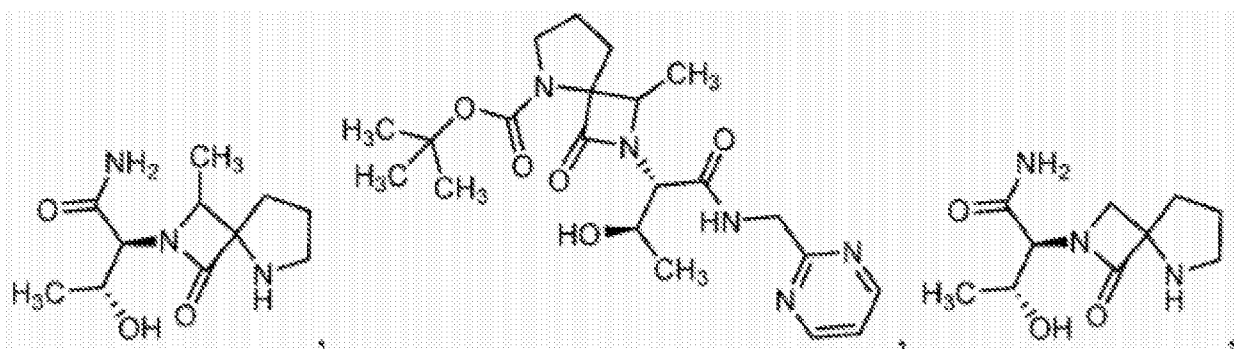
b) $-C(O)R_{32}$.

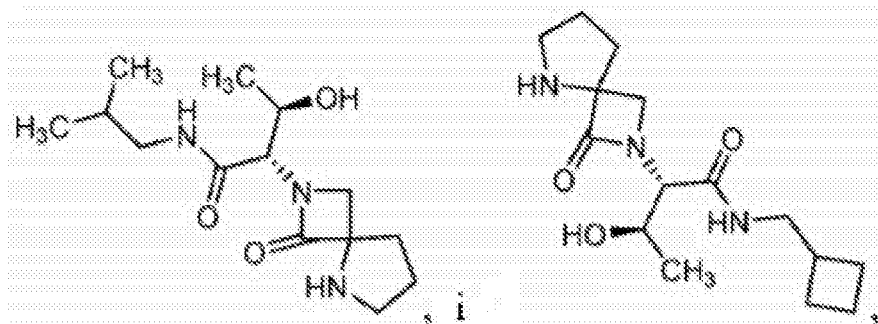
5. Spoj prema zahtjevu 4, pri čemu:
- R_{31} je C_1 - C_6 alkil, izborno pri čemu R_{31} je *tert*-butil; ili
 - R_{32} je C_1 - C_6 alkil, izborno pri čemu R_{32} je $-CH_3$ ili *izo*-propil.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, pri čemu R_4 i R_5 su svaki H.
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, pri čemu jedan od R_4 i R_5 je H, i drugi je $-C_1$ - C_6 alkilen-X.
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 i 7, pri čemu $-C_1$ - C_6 alkilen-X je $-CH_2$ -X.
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 i 7-8, pri čemu X je fenil ili heteroaril uključujući od 5 do 6 atoma prstena pri čemu su 1, 2, ili 3 od atoma prstena neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od N, NH, N(C_1 - C_3 alkila), O i S; svaki izborno supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1 - C_6 alkila, hidroksila, C_1 - C_6 alkoksi i $-N(R')R'$.
10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, pri čemu R_4 i R_5 zajedno s dušikom na kojega su vezani tvore: heterociklil uključujući od 4 do 6 atoma prstena, pri čemu heterociklil uključuje ne više od dva heteroatoma prstena (uključujući atom dušika koji je vezan na R_4 i R_5), i drugi heteroatom prstena, kada je prisutan, neovisno je odabran od skupine koja se sastoji od N, NH, N(C_1 - C_3 alkila), O i S; i pri čemu je heterociklil izborno supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, okso, C_1 - C_6 alkila, hidroksila, C_1 - C_6 alkoksi i $-N(R')R'$; ili heteroaril uključujući od 5 do 6 atoma prstena; pri čemu heteroaril uključuje ne više od četiri heteroatoma prstena (uključujući atom dušika koji je vezan na R_4 i R_5), i svaki dodatni heteroatom prstena, kada je prisutan, neovisno je odabran od skupine koja se sastoji od N, NH, N(C_1 - C_3 alkila), O i S; i pri čemu je heteroaril izborno supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1 - C_6 alkila, hidroksila, C_1 - C_6 alkoksi i $-N(R')R'$.
11. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu:
- R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je H; i R_4 i R_5 uzeti zajedno tvore pirolidinil prsten;
 - R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je H; i R_4 i R_5 su H;
 - R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je H; i jedan od R_4 i R_5 je H, i drugi je $-CH_2$ -X, pri čemu X je fenil ili heteroaril uključujući od 5 do 6 atoma prstena pri čemu su 1, 2, ili 3 od atoma prstena neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od N, NH, N(C_1 - C_3 alkila), O i S; pri čemu je svaki fenil ili heteroaril izborno supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1 - C_6 alkila, hidroksila, C_1 - C_6 alkoksi i $-N(R')R'$;
 - R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je skupina koja štiti dušik; i R_4 i R_5 uzeti zajedno tvore pirolidinil prsten;
 - R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je skupina koja štiti dušik; i R_4 i R_5 su H; ili
 - R_1 je H ili CH_3 ; R_2 je H ili CH_3 ; R_3 je skupina koja štiti dušik; i jedan od R_4 i R_5 je H, i drugi je $-CH_2$ -X, pri čemu X je fenil ili heteroaril uključujući od 5 do 6 atoma prstena pri čemu su 1, 2, ili 3 od atoma prstena neovisno odabrani od skupine koja se sastoji od N, NH, N(C_1 - C_3 alkila), O i S; pri čemu je svaki izborno supstituiran s od 1-3 supstituenata neovisno odabranih od skupine koja se sastoji od halogena, cijano, C_1 - C_6 alkila, hidroksila, C_1 - C_6 alkoksi i $-N(R')R'$;
12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, pri čemu R_6 je odabran od skupine koja se sastoji od $-OH$, C_1 - C_6 alkoksi, $-OC(O)$ - C_1 - C_6 alkila, i $-OC(O)$ fenila, izborno pri čemu R_6 je $-OH$; i/ili pri čemu R_7 je C_1 - C_6 alkil, izborno pri čemu R_7 je $-CH_3$.
13. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu je spoj odabran od skupine koja se sastoji od











ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, i/ili N-oksidi.

14. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, pri čemu R_4 i R_5

(a) su H; ili

(b) uzeti zajedno tvore 4 ili 5-člani heterociklični prsten odabran od skupine koja se sastoji od azetidina, pirolidina, pirazolidina, izooksoazolidina, imidazolidina, okazolidina, tiazolidina i izotiazolidina; ili

(c) uzeti zajedno tvore heteroaromatski prsten odabran od skupine koja se sastoji od imidazola, pirazola, oksazola, izoksazola, tiazola, piridina, diazina, oksazina i tiazina.

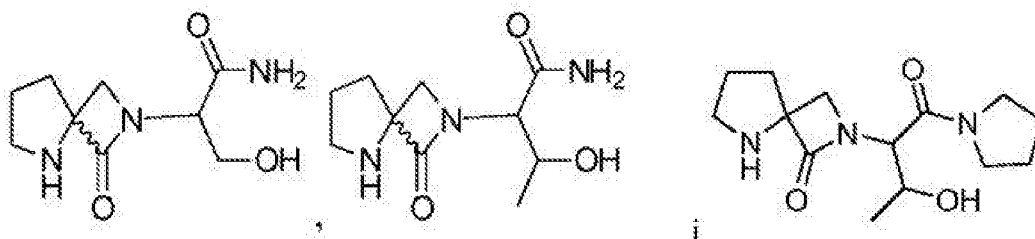
15. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, pri čemu R_4 i R_5 uzeti zajedno tvore pirolidin prsten.

16. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu:

(a) R_1 je H; R_2 je H; R_3 je H; i R_4 i R_5 uzeti zajedno tvore pirolidin prsten; ili

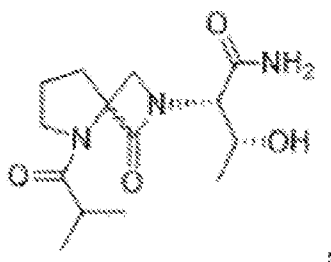
(b) R_1 je H; R_2 je H; R_3 je H; i R_4 i R_5 su H.

17. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu je spoj odabran od skupine koja se sastoji od:



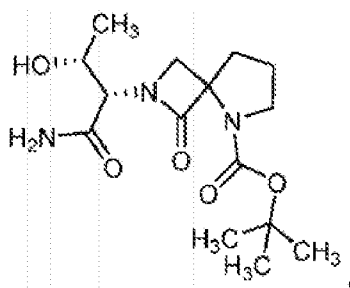
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, i/ili N-oksidi.

18. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu je spoj:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, i/ili N-oksidi.

19. Spoj prema zahtjevu 1, pri čemu je spoj:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, i/ili N-oksidi.

20. Farmaceutski sastav koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-19, i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.

21. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 20, prikladan za oralnu primjenu ili prikladan za intravensku primjenu.
22. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-19 za uporabu u postupku liječenja depresije, Alzheimerove bolesti, poremećaja deficita pažnje, shizofrenije ili anksioznosti, kod pacijenta kojemu je ono potrebno.