



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171615 T1

HR P20171615 T1

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

(51) MKP:

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 01.12.2017.

(21) Broj predmeta: P20171615T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.10.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2011062724
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.11.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11796872.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.11.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012087519
Datum međunarodne objave: 28.06.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2655370 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.10.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2655370 B1
Datum objave europskog patenta: 02.08.2017.

(31) Broj prve prijave: 201061425189 P
201161554297 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.12.2010. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
01.11.2011.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
David C. Tully, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation,
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US
Paul Vincent Rucker, Genomics Institute of the Novartis Research
Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US
Philip B. Alper, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation,
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US
Daniel Mutnick, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation,
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US
Donatella Chianelli, Genomics Institute of the Novartis Research
Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

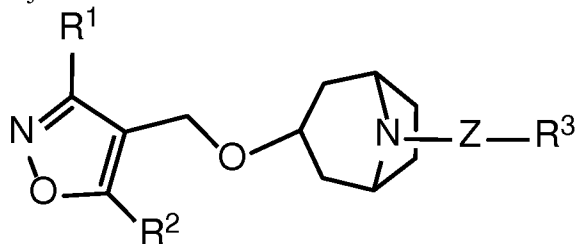
(54) Naziv izuma:

SASTAVI I POSTUPCI ZA MODULIRANJE FX-RECEPTORA

HR P20171615 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, da ima sljedeću formulu I:



I

ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;
u kojoj

Z je fenilen, piridilen, pirimidilen, pirazinilen, piridazinilen, tiazolilen, benzotiazolil, benzo[d]izotiazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, kinolinil, 1H-indolil, pirolo[1,2-b]piridazinil, benzofuranil, benzo[b]tiofenil, 1H-indazolil, benzo[d]izoksazolil, kinazolinil,

1H-pirolo[3,2-c]piridinil, pirazolo[1,5-a]pirimidinil, imidazo[1,2-b]piridazinil, pirazolo[1,5-a]piridinil; od kojih je svaki opcijski supstituiran s 1-2 od R⁶-radikala koji su odabrani od sljedećih: halogen, C₁₋₆ alkil, haloC₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, haloC₁₋₆ alkoksi, ili ciklopropil;

R¹ je fenil, piridil, biciklo[3.1.0]heksanil, spiro[2.3]heksanil, biciklo[3.1.1]heptanil, spiro[2.5]oktanil, biciklo[4.1.0]heptanil, biciklo[3.1.0]heksan-6-il, spiro[2.3]heksan-5-il, biciklo[3.1.1]heptan-3-il, spiro[2.5]oktan-4-il, biciklo[4.1.0]heptan-3-il, cikloheksil ili

ciklopentil, od kojih je svaki opcijski supstituiran s 1-3 od R^{1a}; ili

R¹ je ciklopropil opcijski supstituiran s 1-2 od R^{1a} ili fenilom;

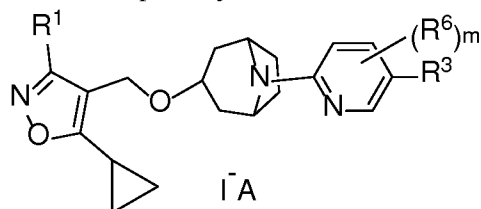
R^{1a} je halogen, C₁₋₆ alkil, haloC₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, haloC₁₋₆ alkoksi ili ciklopropil;

R² je C₁₋₃ alkil, haloC₁₋₃ alkil ili ciklopropil opcijski supstituiran sa C₁₋₃ alkilom ili haloC₁₋₃ alkilom;

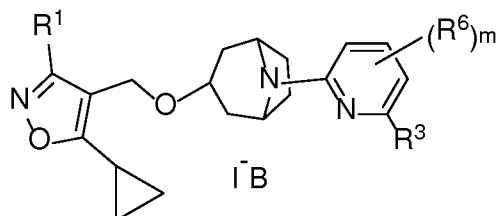
R³ je -X-CO₂R⁴, hidroksiC₁₋₆ alkil, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ ili tetrazolil; gdje X je veza, C₁₋₂ alkilen ili ciklopropil; i

R, R⁴ i R⁵ su neovisno kisik ili C₁₋₆ alkil.

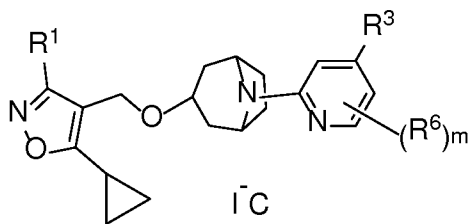
2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da R² je ciklopropil, ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
3. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-2, **naznačen time**, da je navedeni spoj odabran iz skupine koju čine:

I⁻A

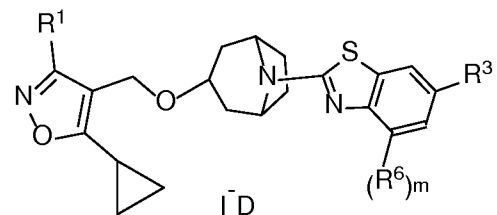
;

I⁻B

;

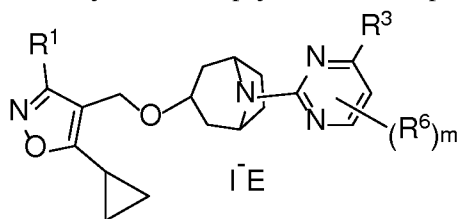
I⁻C

; i

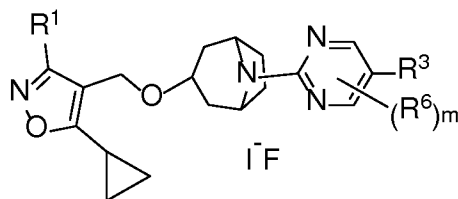
I⁻D

;

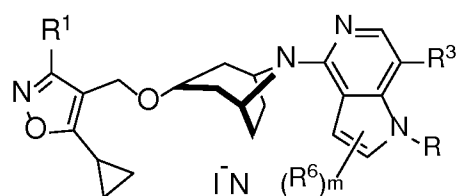
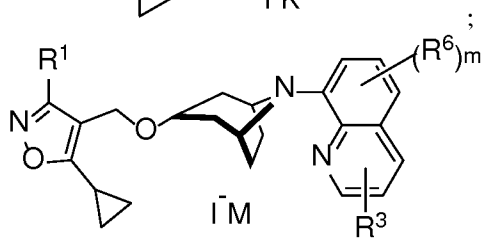
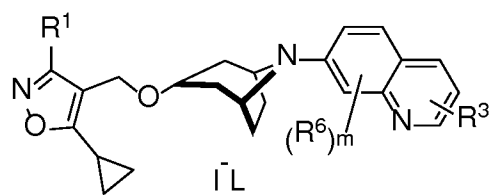
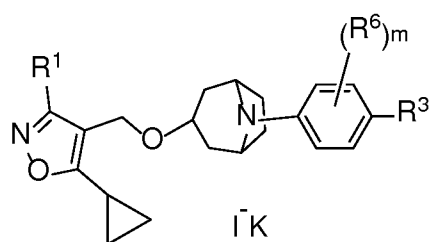
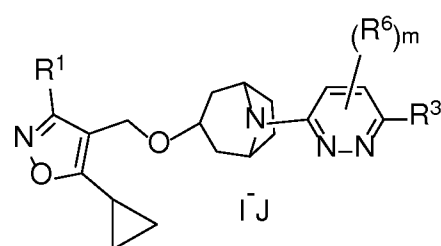
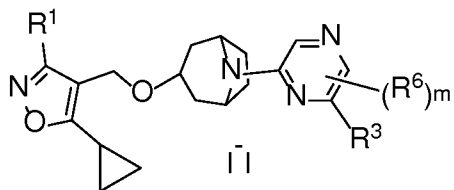
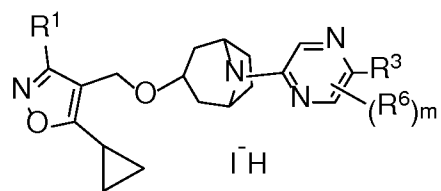
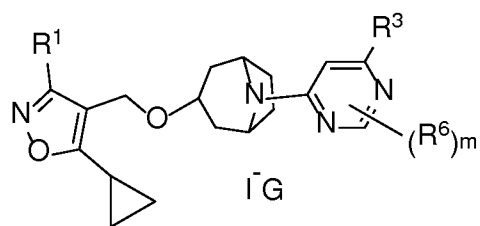
ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; i m je 0-1;
ili time, da je navedeni spoj odabran iz skupine koju čine:

I⁻E

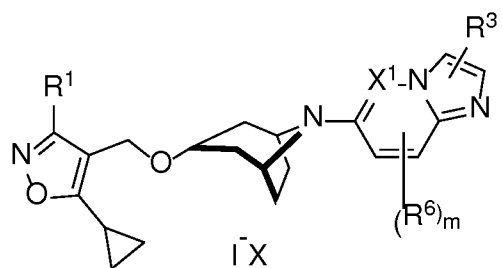
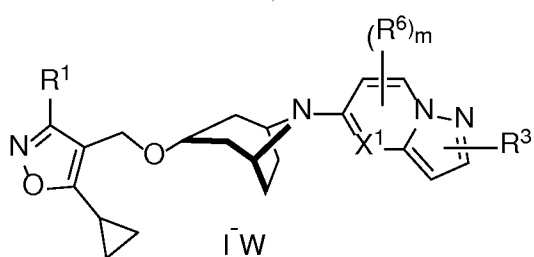
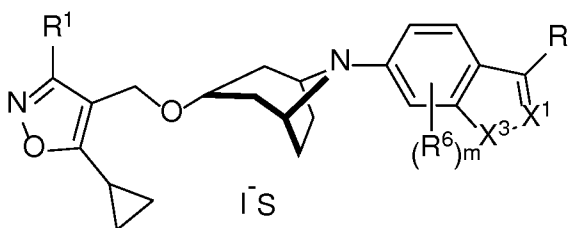
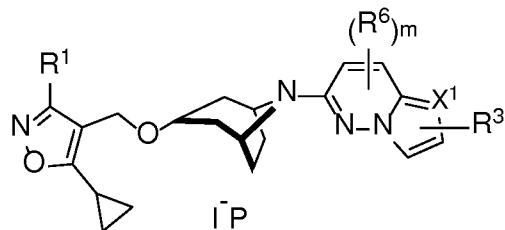
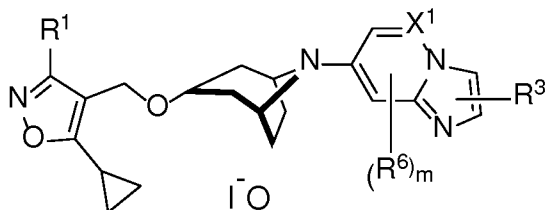
;

I⁻F

;



ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; i m je 0-1;
ili time, da je navedeni spoj odabran iz skupine koju čine:



ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; pri čemu:

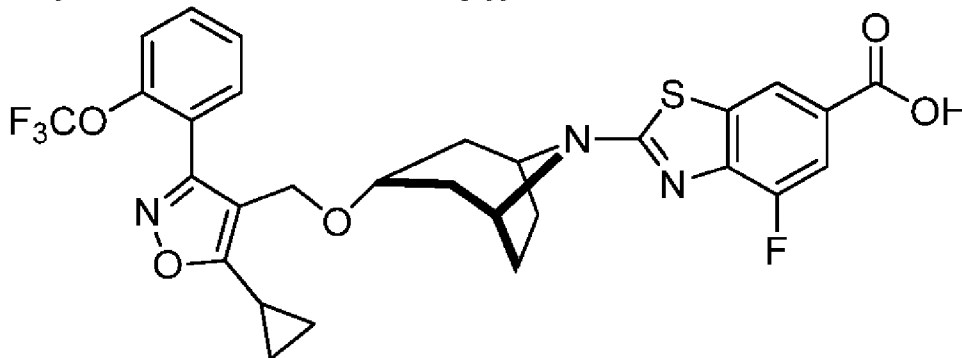
X^1 je N, CH ili CR^6 ;

X^3 je O ili S;

R^6 može biti priključen na bilo koju poziciju u prstenu; i

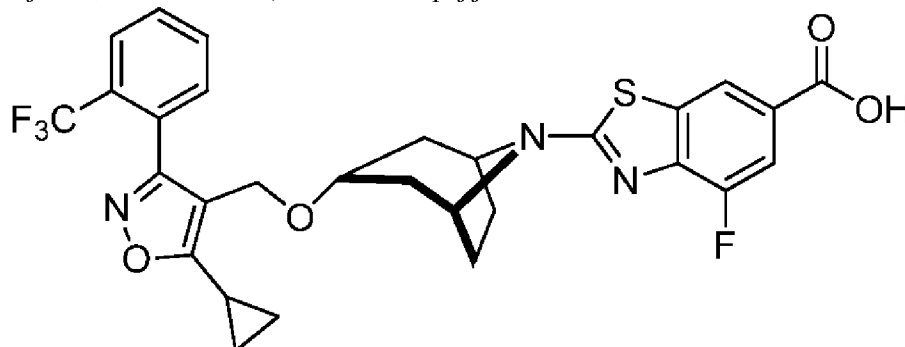
m je 0-1.

4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, **naznačen time, da** R^1 je fenil supstituiran s 1-3 od R^{1a} ; i R^{1a} je halogen, C_{1-6} alkil, halo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, halo C_{1-6} alkoksi, ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, **naznačen time, da** R^3 je $-X-CO_2R^4$; gdje X je veza i R^4 je vodik ili C_{1-6} alkil, ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, **naznačen time, da** R^6 je metil, metoksi, fluoro ili trifluorometoksi, ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



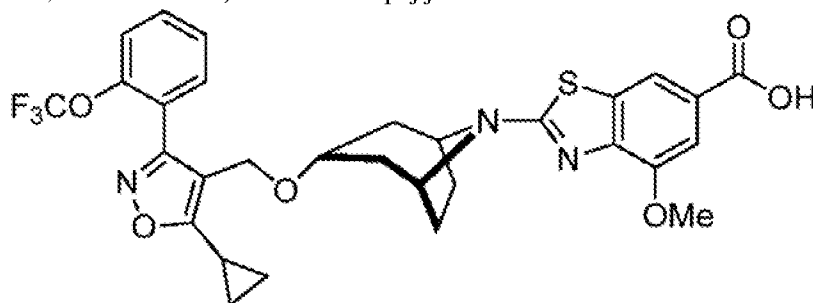
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

8. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



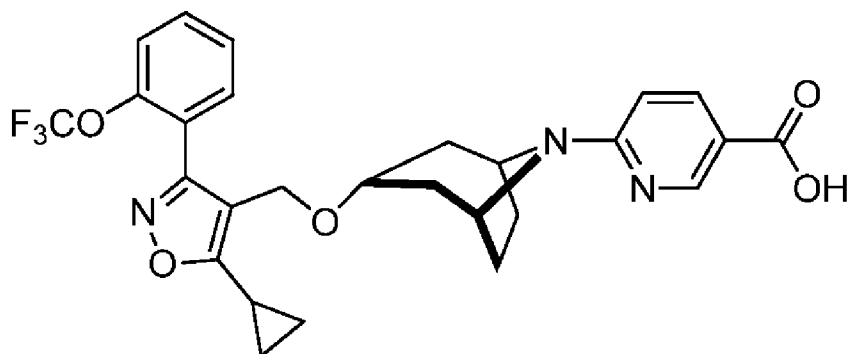
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

9. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



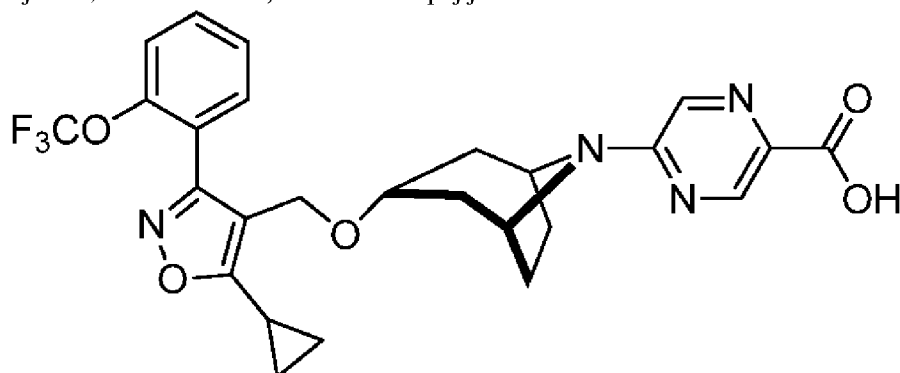
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



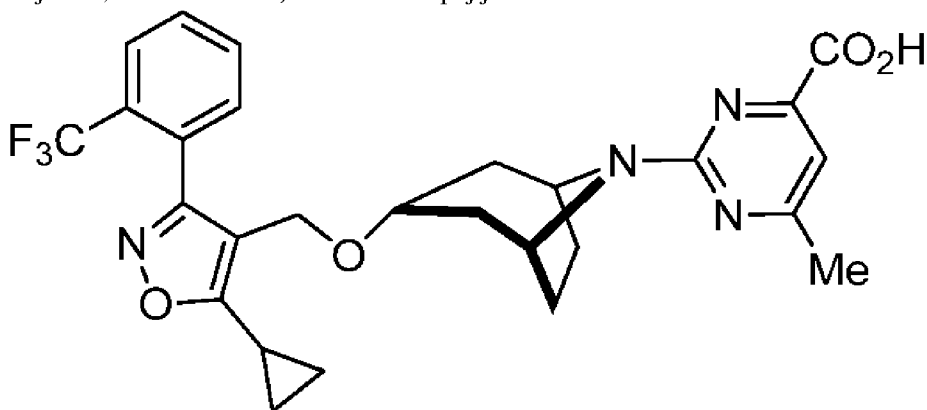
ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol.

11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol.

12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** navedeni spoj je:



ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol.

13. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** je navedeni spoj odabran od sljedećih:
- metil 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-karboksilat;
- 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-karboksilna kiselina;
- metil 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-karboksilat;
- 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-karboksilna kiselina;
- 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-4-metoksi-1,3-benzotiazol-6-karboksilna kiselina;
- metil-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]-piridin-3-karboksilat;
- 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]piridin-3-karboksilna kiselina;
- metil-5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]pirazin-2-karboksilat;
- 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1,2-oksazol-4-il} metoksi)-

8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]pirazin-2-karboksilna kiselina; i
 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciklopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oksazol-4-il}metoksi)-
 8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il]pirimidin-4-karboksilna kiselina;
 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

14. Spoj, **naznačen time, da** je odabran od sljedećih:

6-((2-(3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-azabicyklo
 [3.2.1]oktan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-karbonil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-karboksilna
 kiselina;

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-
 azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-karbonil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-
 karboksilna kiselina;

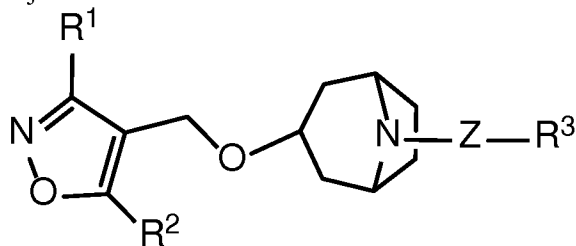
6-((2-(3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometoksi)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-azabicyklo
 [3.2.1]oktan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-karbonil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-karboksilna
 kiselina;

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometoksi)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-
 azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-karbonil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-
 karboksilna kiselina;

6-((6-(3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometoksi)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-azabicyklo
 [3.2.1]oktan-8-il)-nikotinoil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-karboksilna kiselina; i

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-ciklopropil-3-(2-(trifluorometoksi)fenil)izoksazol-4-il)metoksi)-8-
 azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-nikotinoil)oksi)-3,4,5-trihidroksitetrahydro-2H-piran-2-karboksilna kiselina;
 ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu I:



I

ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

u kojoj

Z je fenilen, C₅₋₇ cikloalkilen, ili 5-10-člani monociklički ili biciklički heteroaril koji sadrži 1-2 heteroatoma
 odabrana od N, O i S;

od kojih je svaki opcijski supstituiran s 1-2 od R⁶-radikala koji su odabrani od sljedećih: halogen, C₁₋₆ alkil, haloC₁₋₆
 6 alkil, C₁₋₆ alkoksi, haloC₁₋₆ alkoksi, ili ciklopropil;

R¹ je fenil, piridil, biciklo[3.1.0]heksanil, spiro[2.3]heksanil, biciklo[3.1.1]heptanil, spiro[2.5]oktanil,
 biciklo[4.1.0]heptanil, biciklo[3.1.0]heksan-6-il, spiro[2.3]heksan-5-il, biciklo[3.1.1]heptan-3-il, spiro[2.5]oktan-4-
 il, biciklo[4.1.0]heptan-3-il, cikloheksil ili

ciklopentil, od kojih je svaki opcijski supstituiran s 1-3 od R^{1a}; ili

R¹ je ciklopropil opcijski supstituiran s 1-2 od R^{1a} ili fenilom;

R^{1a} je halogen, C₁₋₆ alkil, haloC₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkoksi, haloC₁₋₆ alkoksi ili ciklopropil;

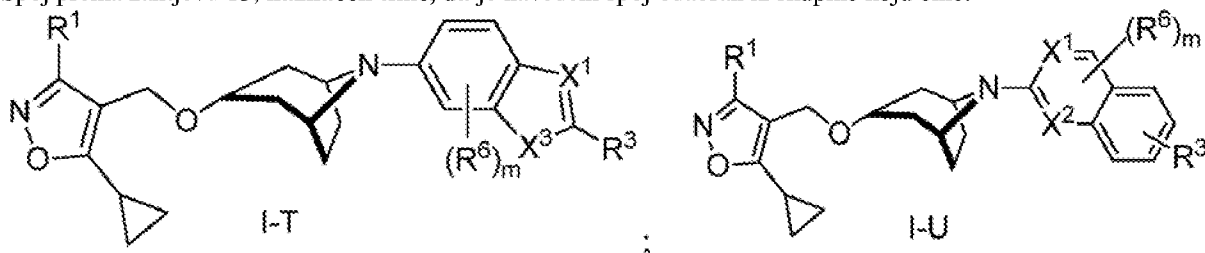
R² je C₁₋₃ alkil, haloC₁₋₃ alkil ili ciklopropil opcijski supstituiran sa C₁₋₃ alkilom ili

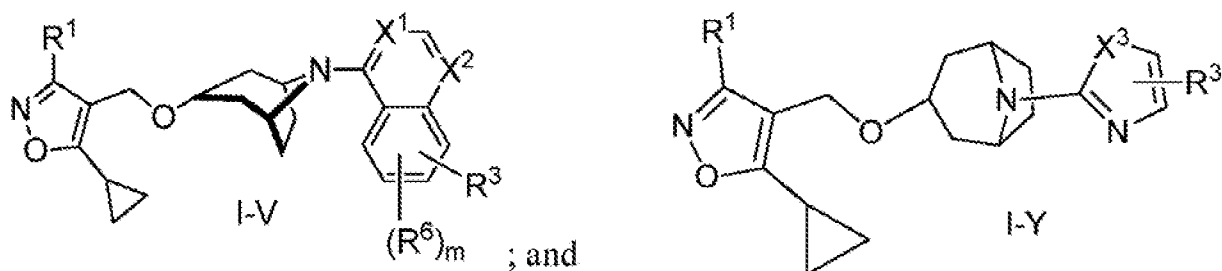
haloC₁₋₃ alkilom;

R³ je -X-CO₂R⁴, hidroksiC₁₋₆ alkil, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ ili tetrazolil; gdje X je
 veza, C₁₋₂ alkilen ili ciklopropil; i

R, R⁴ i R⁵ su neovisno kisik ili C₁₋₆ alkil.

16. Spoj prema zahtjevu 15, **naznačen time, da** je navedeni spoj odabran iz skupine koju čine:





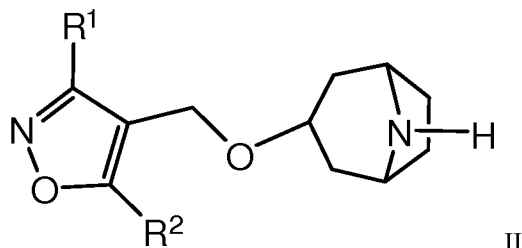
ili njegov stereoizomer, enantiomer, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol; gdje:

X^1 i X^2 su neovisno N, CH ili CR^6 ;

X^3 je O ili S;

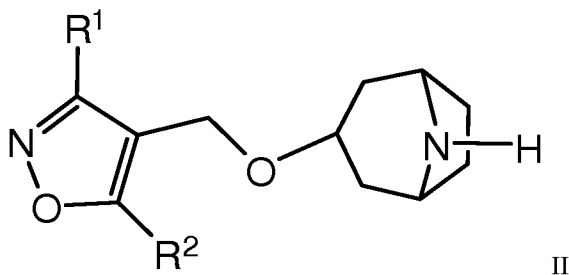
R^6 može biti priključen na bilo koju poziciju u prstenu; i
m je 0-1.

17. Farmaceutski sastav, **naznačen time, da** obuhvaća terapijski djelotvornu količinu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, te farmaceutske prikladan nosač.
18. Kombinacija, **naznačena time, da** obuhvaća terapijski djelotvornu količinu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, i neko drugo terapijsko sredstvo, te time, da se upotrebljava u liječenju sljedećih stanja: holestaza, intrahepatička holestaza, holestaza izazvana estrogenom, holestaza izazvana supstancom, holestaza u trudnoći, parenteralna holestaza povezana s prehranom, primarna bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozni kolangitis (PSC), progresivna porodična holestaza (PFIC), nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD), nealkoholni steatohepatitis (NASH), ozljeda žučnog trakta izazvana supstancom, kamenci u žučnom mjehuru, ciroza jetre, ciroza izazvana alkoholom, cistična fibroza, opstrukcija žučnih vodova, holecistijaza, fibroza jetre, dislipidemija, ateroskleroza, dijabetes, dijabetička nefropatija, kolitis, žutica kod novorođenčadi, prevencija kernikterusa, veno-okluzivna bolest, portalna hipertenzija, metabolički sindrom, hiperkolesterolemija, prekomjerna rast crijevnih bakterija, ili erektilna disfunkcija.
19. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, **naznačen/a time, da** se upotrebljava u postupku liječenja ljudskog ili životinjskog tijela pomoću terapijske obrade.
20. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, te opcijski njihova kombinacija s nekim drugim terapijskim sredstvom, **naznačen/a time, da** se upotrebljava u postupku liječenja stanja posredovanog putem FX-receptora.
21. Farmaceutski sastav koji obuhvaća spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegovu farmaceutske prihvatljivu sol, **naznačen time, da** se upotrebljava u postupku liječenja stanja posredovanog putem FX-receptora.
22. Uporaba spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, **naznačena time, da** služe za proizvodnju lijeka za liječenje stanja posredovanog putem FX-receptora.
23. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 19 ili zahtjevu 20, ili farmaceutske sastav za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 21, ili uporaba prema zahtjevu 22,
- naznačen/a time, da** navedeno stanje je holestaza, fibroza jetre, opstrukcija žučnih vodova, cistična fibroza, upalna bolest crijeva ili kolitis.
24. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 19 ili zahtjevu 20, ili farmaceutske sastav za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 21, ili uporaba prema zahtjevu 22,
- naznačen/a time, da** navedeno stanje je intrahepatička holestaza, holestaza izazvana estrogenom, holestaza izazvana supstancom, holestaza u trudnoći, parenteralna holestaza povezana s prehranom, i progresivna porodična holestaza (PFIC); primarna bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozni kolangitis (PSC), nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD), nealkoholni steatohepatitis (NASH), alkoholna bolest jetre, Crohnova bolest, ili ulcerozni kolitis.
25. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 19 ili zahtjevu 20, ili farmaceutske sastav za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 21, ili uporaba prema zahtjevu 22,
- naznačen/a time, da** navedeno stanje je primarna bilijarna ciroza (PBC).
26. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol, za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 19 ili zahtjevu 20, ili farmaceutske sastav za uporabu u postupku liječenja prema zahtjevu 21, ili uporaba prema zahtjevu 22,
- naznačen/a time, da** navedeno stanje je nealkoholni steatohepatitis (NASH).
27. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu II:



u kojoj su R^1 i R^2 isti kao što su definirani u zahtjevu 1;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

28. Spoj prema zahtjevu 27, **naznačen time, da** R^2 je ciklopropil.
29. Postupak za proizvodnju spoja formule I prema zahtjevu 1, ili zahtjevu 14,
naznačen time, da obuhvaća reakciju spoja formule II:



sa spojem Y-Z- R^3 ;

gdje Y je izlazna skupina; i

R^1 , R^2 , R^3 i Z su isti kao što su definirani u zahtjevu 1;

i opcijski, pretvaranje spoja formule I, gdje supstituenti imaju značenje prema definiciji u zahtjevu 1, u neki drugi spoj formule I, kako je definirano u zahtjevu 1; i

obnavljanje rezultirajućeg spoja formule I u slobodni oblik ili u sol;

te opcijski, pretvaranje spoja formule I koji je dobiven u slobodnom obliku, u željenu sol, ili njegovu dobivenu sol u slobodni oblik;

opcijski kada je Y klor ili brom.