

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **EP/EP3381896 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **21.04.2023**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **18.01.2023**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 487/10 (2006 . 01)
C07D 401/10 (2006 . 01)
C07D 403/10 (2006 . 01)
C07D 405/10 (2006 . 01)
C07D 413/10 (2006 . 01)
C07D 417/10 (2006 . 01)
C07D 451/00 (2006 . 01)
C07D 487/08 (2006 . 01)
C07D 207/14 (2006 . 01)
C07D 211/58 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatentihakemus - Europeisk patentansökan - **EP16868699.6**
European patent application
Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date
- (97) Patentihakemuksen julkiseksitulopäivä - Patentansökans **03.10.2018**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **25.11.2016 PCT/JP2016085067**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
27.11.2015 JP JP2015232009 13.06.2016 JP JP2016117454

(73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, (JP)

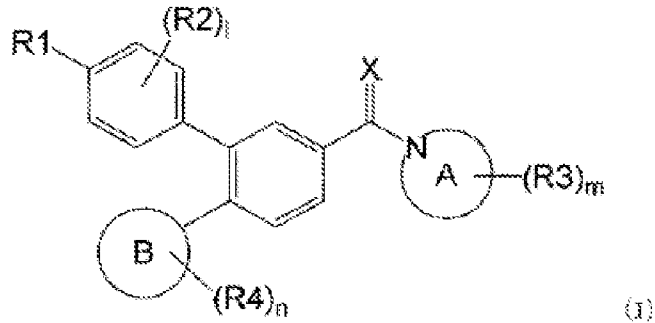
(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• YAMASHITA, Satoshi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, (JP)
2• OGAWA, Takahiro, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, (JP)
3• KOMATANI, Hideya, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent
Papula Oy, PL 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
BIFENYLIYHDISTE TAI SEN SUOLA
BIPHENYL COMPOUND OR SALT THEREOF

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jota esittää kaava (I), tai sen suola:



5 jossa
 rengas A esittää monosyklistä, silloittunutta syklistä tai spiroosyklistä 4-14-jäsenistä tyypipitoista tyydyttynyttä heterosyklistä ryhmää, jossa on 1-3 typpiatomia, 0-1 rikkiatomia ja 0-2 happiatomia heteroatomeina, rengas B esittää monosyklistä tai bisyklistä 5-14-jäsenistä tyydyttymätöntä hiilivetyä tai monosyklistä tai bisyklistä 5-14-jäsenistä tyydyttymätöntä heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu oksolla, jossa on 0-4 typpiatomia, 0-2 rikkiatomia ja 0-3 happiatomia heteroatomeina, ja jossa on ainakin yksi joukosta typpi, rikki ja happi,

X esittää O:ta tai S:ää,

R1 esittää nitroa tai syanoa,

R2 esittää halogeenia,

20 R3 esittää aminoa, mono- tai di(C1-C6-alkyyli)aminaa, (C3-C7-sykloalkyyli)aminaa tai C1-C6-alkyyliä,

R4 esittää halogeenia, nitroa, syanoa, karboksia, substituoitua tai substituimatonta C1-C8-alkyyliä, substituoitua tai substituimatonta C2-C6-alkenyliä, substituoitua tai substituimatonta C1-C6-alkoksia, substituoitua tai substituimatonta C3-C7-sykloalkyyliä, mono- tai di(C1-C6-alkyyli)aminaa tai substituoitua tai substituimatonta karbamoyyliä,

25

jolloin kun ainakin yksi R4 esittää substitu-
 oitua C1-C8-alkyyliä, substituoitua C2-C6-alkenyylä,
 substituoitua C1-C6-alkoksia, substituoitua C3-C7-
 sykloalkyyliä tai substituoitua karbamoyyliä, substi-
 5 tuentti on halogeeni, karboksi, C1-C6-alkoksi, hydrok-
 si, C1-C6-alkyyli, joka voi olla substituoitu hydrok-
 silla, monosyklinen 5-10-jäseninen tyydyttymätön hii-
 livety, karbamoyyli, joka voi olla substituoitu C1-C6-
 alkyyllillä tai monosyklisellä 5-10-jäsenisellä tyydyt-
 10 tymättömällä hiilivedyllä, (C2-C7-asyyli)oksi, amino,
 joka voi olla substituoitu C1-C6-alkyyllillä tai C2-C7-
 asyyllillä, C3-C7-sykloalkyyli, joka voi olla substitu-
 oitu hydroksilla, tai (C1-C6-alkoksi)(C1-C6-alkyyli),
 ja kun substitenteista kaksi tai useampia on läsnä,
 15 substituentit voivat olla identtisiä tai erilaisia,

l on kokonaisluku 0-2,

m on kokonaisluku 0-2, ja

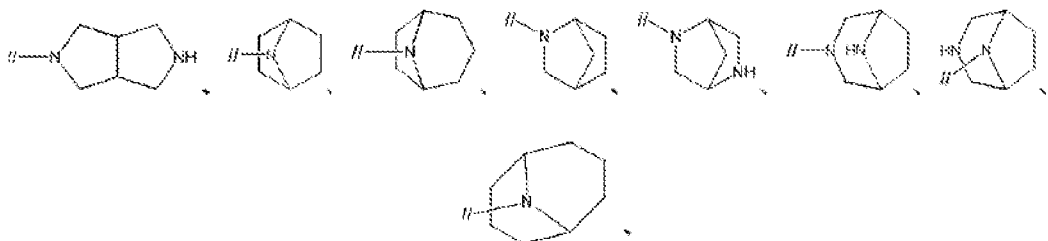
n on kokonaisluku 0-5,

jolloin kun l on 2, kaksi ryhmää R2 voivat
 20 olla identtisiä tai erilaisia, kun m on 2, kaksi ryh-
 mää R3 voivat olla identtisiä tai erilaisia,

ja kun n on 2-5, kahdesta viiteen ryhmää R4
 voivat olla identtisiä tai erilaisia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai
 25 sen suola, joka täyttää seuraavat ehdot kaavassa (I):

rengas A esittää pyrrolidinyyliä, piperidi-
 nyyliä, piperatsinyyliä, atsepanyyliä, diatsepanyyliä,
 ryhmiä



30 2,7-diatsaspiro[3.4]oktanyyliä, 3,7-
 diatsaspiro[3.4]oktanyyliä, 2,7-
 diatsaspiro[3.5]nonanyyliä, 2,8-

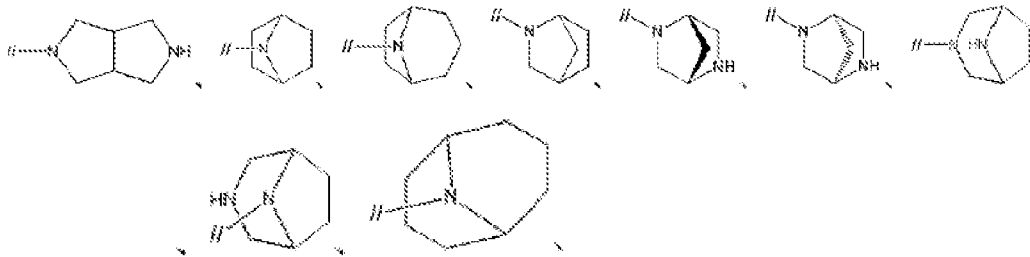
diatsaspiro[3.5]nonanyyliä, 3,7-
 diatsaspiro[3.5]nonanyyliä, 3,8-
 diatsaspiro[4.4]nonanyyliä, 3,8-
 diatsaspiro[4.5]dekanyyliä tai 9-

5 oksadiatsaspiro[3.5]nonanyyliä, ja R3 esittää aminoa, metyyliaminoa, etyyliaminoa, isopropyyliaminoa, dime-
 tyyliaminoa, syklobutyyliminoia tai metyyliä, jolloin
 kun kaksi tai useampia ryhmiä R3 on läsnä, R3:t voivat
 olla identtisiä tai erilaisia.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yh-
 diste tai sen suola, joka täyttää seuraavat ehdot kaa-
 vassa (I):

R4 esittää halogeenia, nitroa, syanoa, kar-
 boksia, C1-C8-alkyyliä, joka voi olla substituoitu ha-
 15 logeenilla, aminolla, hydroksilla, karboksilla, kar-
 bamoyylillä, (C1-C6-alkyyli)karbamoyylillä, (C1-C6-
 alkyyli)karbonyyliaminolla, C1-C6-alkoksilla, (C1-C6-
 alkyyli)karbonyylillä, C3-C7-sykloalkyyllillä, hydrok-
 si(C3-C7-sykloalkyyli):llä tai (C1-C6-
 20 alkyyli)karbonyylioksilla, C2-C6-alkenyylillä, C1-C6-
 alkoksia, joka voi olla substituoitu hydroksilla tai
 monosyklisellä 5-10-jäsenisellä tyydyttymättömällä
 hiilivedyllä, C3-C7-sykloalkyyliä, joka voi olla sub-
 stituoitu hydroksilla, hydroksi(C1-C4-alkyyli):llä,
 25 (C1-C4-alkoksi)(C1-C4-alkyyli):llä, hydroksi(C3-C7-
 sykloalkyyli):llä tai (C6-C14-aromaattinen hiilivety)
 -substituoidulla karbamoyylillä, mono- tai di(C1-C6-
 alkyyli)aminoa tai karbamoyyliä, joka voi olla substi-
 tuoitu C1-C6-alkyyllillä, jolloin kun kaksi tai useam-
 30 pia ryhmiä R4 on läsnä, R4:t voivat olla identtisiä
 tai erilaisia.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen
 kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola, jossa
 rengas A esittää pyrrolidinyyliä, piperidi-
 35 nyyliä, piperatsinyyliä, atsepanyyliä, diatsepanyyliä,
 ryhmiä



- 2,7-diaspiro[3.4]oktanyyliä, 3,7-
 diaspasiro[3.4]oktanyyliä, 2,7-
 5 diaspasiro[3.5]nonanyyliä, 2,8-
 diaspasiro[3.5]nonanyyliä, 3,7-
 diaspasiro[3.5]nonanyyliä, 3,8-
 diaspasiro[4.4]nonanyyliä, 3,8-
 diaspasiro[4.5]dekanyyliä tai 9-
 10 oksadiaspasiro[3.5]nonanyyliä, rengas B esittää fe-
 nyyliä, naftyyliä, pyridyyliä, pyratsolopyridyyliä,
 pyratsolopyrimidinyyliä, indolyyliä, indolinyyliä, 2-
 oksoindolinyyliä, indatsolyyliä, bentsoimidatsolyyliä,
 bentsoisoksatsolyyliä, bentsotiatsolyyliä, bentsot-
 15 riatsolyyliä, imidatsopyridinyyliä, kinolinyyliä, iso-
 kinolinyyliä, kinoksalinyyliä, kinatsolinyyliä, fta-
 latsinyyliä, 2-okso-2,3-dihydrobentso[d]oksatsolyyliä,
 1,3-dihydroisobentsofuranyyliä, dihydrobentso-
 oksatsinyyliä, bentsodioksolyyliä, dihydrobentsodiok-
 20 synyyliä tai 2-okso-2,3-dihydrobentso[d]tiatsolyyliä,
 X esittää O:ta tai S:ää,
 R1 esittää nitroa tai syanoa,
 R2 esittää fluoria, ja on läsnä orto-asemassa
 suhteessa fenyyllillä olevaan ryhmään R1,
 25 R3 esittää aminoa, metyyliaminoa, etyyliami-
 noa, isopropyliaminoa, dimetyyliaminoa, syklobutyy-
 liaminoa tai metyyliä,
 jolloin kun kaksi tai useampia ryhmiä R3 on
 läsnä, R3:t voivat olla identtisiä tai erilaisia, ja
 30 R4 esittää fluoria, klooria, bromia, jodia,
 nitroa, syanoa, karboksia, metyyliä, etyyliä, n-
 propyyliä, isopropyyliä, tert-butyyliä, difluorimetyy-
 liä, trifluorimetyyliä, fluorietyyliä, aminoetyyliä,

hydroksimetyyliä, hydroksietyyliä, hydroksipropyyliä, hydroksidimetyylietyyliä, hydroksimetyyllipropyyliä, hydroksimetyyllibutyliä, hydroksietyyllibutyliä, karboksimetyyliä, karbamoyylimetyyliä, metyylikarbamoyylimetyyliä, dimetyylikarbamoyylimetyyliä, asetyyliami-
 5 noetyyliä, metoksietyyliä, hydroksisyklopropyyylimetyyliä, hydroksisyklopropyylietyyliä, hydroksisyklobutyyylimetyyliä, metyylikarbonyylioksietyyliä, isobutenyyliä, metoksia, hydroksipropoksia, syklopropyyliä, hydroksimetyyllisyklopropyyliä, metoksimetyyllisyklopropyyliä, hydroksisyklopropyyllisyklopropyyliä, fenyylidikarbamoyllisyklopropyyliä, bentsyylioksia, dimetyyliami-
 10 noa, karbamoyyliä, metyylikarbamoyyliä tai dimetyylikarbamoyyliä, jolloin kun kaksi tai useampia ryhmiä R4 on läsnä, R4:t voivat olla identtisiä tai erilaisia,
 15 ja

n on kokonaisluku 0-3, jolloin kun n on 2-3, kahdesta kolmeen ryhmää R4 voivat olla identtisiä tai erilaisia.

20 5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen yhdiste tai sen suola, joka on jonkin seuraavista (1)-(24) mukainen yhdiste tai jonkin seuraavista (1)-(24) mukaisten yhdisteiden suola;

(1) 4-[5-[(3-ekso)-3-amino-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-8-karbonyyli]-2-[2-fluori-4-(2-hydroksi-2-metyyllipropyyli)fenyyli]fenyyli]-2-fluoribentsonitriili,

(2) 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidiini-1-karbonyyli]-2-[2-fluori-4-(2-hydroksi-2-metyyllipropyyli)fenyyli]fenyyli]-2-fluoribentsonitriili,

(3) 4-[5-[(3-endo)-3-amino-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-8-karbonyyli]-2-[2-fluori-4-(2-hydroksi-2-metyyllipropyyli)fenyyli]fenyyli]-2-fluoribentsonitriili,

(4) (S)-5'-(3-aminopyrrolidiini-1-karbonyyli)-3-fluori-2'-(6-fluori-1-(2-hydroksi-2-

metyylipropyyli)-1H-indol-5-yyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karbonitriili,

(5) 5'-((3-endo)-3-amino-8-

atsabisyklo[3.2.1]oktaani-8-karbonyyli)-2'-(6,7-

5 difluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-1H-

bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-

bifenyyli]-4-karbonitriili,

(6) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'',3-

10 difluori-4''-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-

[1,1':2',1''-terfenyyli]-4-karbonitriili-isomeeri-B,

(7) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(6,7-

difluori-1-metyyli-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-

15 yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenyyli]-4-karbonitriili-

isomeeri-B,

(8) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-3-fluori-2'-

(6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-1H-

20 indatsol-5-yyli)-[1,1'-bifenyyli]-4-karbonitriili-

isomeeri-B,

(9) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(6,7-

difluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-1H-

25 bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-

bifenyyli]-4-karbonitriili-isomeeri-B,

(10) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(6,7-

difluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-1H-

30 bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-

bifenyyli]-4-karbonitriili,

(11) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-kloori-

6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-1H-

35 bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-

bifenyyli]-4-karbonitriili-isomeeri-X,

- (12) 5' - ((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-kloori-6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili,
- (13) 5' - ((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(1-(2-etyyli-2-hydroksibutyli)-6,7-difluori-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili-isomeeri-X,
- (14) 5' - ((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(1-(2-etyyli-2-hydroksibutyli)-6,7-difluori-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili,
- (15) (S)-5'-(3-aminopyrrolidiini-1-karbonyyli)-3-fluori-2'-(5-fluori-3-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)bentso[d]isoksatsol-6-yyli)-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili,
- (16) 5' - ((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-(difluorimetyyli)-6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili-isomeeri-X,
- (17) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-4'-syano-3'-fluori-[1,1'-bifenylyli]-2-yyli)-6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-bentso[d][1,2,3]triatsoli-7-karbonitriili-isomeeri-X,
- (18) 5' - ((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-(difluorimetyyli)-6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenylyli]-4-karbonitriili,
- (19) 5' - ((3-endo)-3-amino-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-8-karbonyyli)-2'-(7-kloori-6-fluori-1-((1-hydroksisyklobutyli)metyyli)-1H-

bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-
bifenyyli]-4-karbonitriili,

(20) 5'-((3-endo)-3-amino-8-

atsabisyklo[3.2.1]oktaani-8-karbonyyli)-2'-(7-

5 (difluorimetyyli)-6-fluori-1-((1-

hydroksisyklobutyli)metyyli)-1H-bentso[d]

[1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenyyli]-4-
karbonitriili,

(21) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

10 atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-4'-syano-3'-

fluori-[1,1'-bifenyl]-2-yyli)-6-fluori-1-((1-

hydroksisyklobutyli)metyyli)-1H-

bentso[d][1,2,3]triatsoli-7-karbonitriili-isomeeri-X,

(22) 5-(5-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

15 atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-4'-syano-3'-

fluori-[1,1'-bifenyl]-2-yyli)-6-fluori-1-((1-

hydroksisyklobutyli)metyyli)-1H-

bentso[d][1,2,3]triatsoli-7-karbonitriili,

(23) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

20 atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-bromi-

6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-

bentso[d][1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-
bifenyyli]-4-karbonitriili-isomeeri-X,

(24) 5'-((1S,2S,4R)-rel-2-amino-7-

25 atsabisyklo[2.2.1]heptaani-7-karbonyyli)-2'-(7-bromi-

6-fluori-1-(2-hydroksi-2-metyylipropyli)-1H-bentso[d]

[1,2,3]triatsol-5-yyli)-3-fluori-[1,1'-bifenyyli]-4-
karbonitriili.

6. LSD1:n estäjä, joka käsittää vaikuttavana
30 aineena jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen yh-
disteen tai sen suolan.

7. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää
jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen yhdisteen
tai sen suolan.

35 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseut-
tinen koostumus, joka on oraalisesti annettava koostu-
mus.

9. Antituumoriaine, joka käsittää vaikuttavana aineena jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen yhdisteen tai sen suolan.