



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2857385 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 229/50 (2006.01)
A61K 31/265 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 237/04 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 321/16 (2006.01)
C07D 317/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.02
(86)	European Application Nr.	13797352.5
(86)	European Filing Date	2013.05.31
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.06.01, JP, 2012126162 2013.03.15, JP, 2013052574
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome Toshima-ku, Tokyo 170- 8633, JP-Japan
(72)	Inventor	HASHIHAYATA, Takashi, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. 24-1 Takada 3- chome Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan OTAKE, Norikazu, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. 24-1 Takada 3- chome Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan

MIYAKOSHI, Naoki, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1 Takada 3-chome
Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan
SAKAGAMI, Kazunari, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1 Takada 3-chome
Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan

(74) Agent or Attorney Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **PRODRUG OF FLUORINE-CONTAINING AMINO ACID**

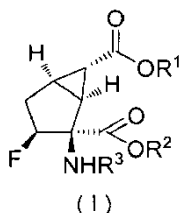
(56) References
Cited: JP-A- H11 279 129, CONCEPCION PEDREGAL: 'Stereoselective synthesis of 2-amino-3-fluoro
bicycle[3.1.0]hexane-2,6- dicarboxylic acid' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 10,
2002, pages 433 - 436, XP055177518, JP-A- 2001 089 367

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

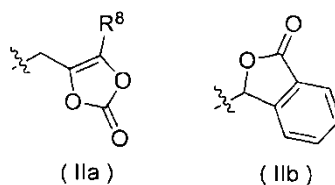
1. Forbindelse representert ved formel (I):

Formel 1



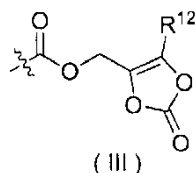
[hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, er hver et hydrogenatom, formel -
($CR^4R^{4'}$)-O-CO- R^5 eller -($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 eller den følgende formel (IIa) eller (IIb):

Formel 2



R^3 er et hydrogenatom, formel -(AA)n-H, -CO-O-($CR^9R^{9'}$)-O-CO- R^{10} eller -CO-O-
($CR^9R^{9'}$)-O-CO-O- R^{11} eller den følgende formel (III):

Formel 3



hvor R^4 og $R^{4'}$, som kan være like eller forskjellige, er hver et hydrogenatom eller en
 C_{1-6} alkylgruppe;

R^5 er en C_{1-10} alkylgruppe, en C_{3-8} cykloalkylgruppe (hvor C_{3-8} cykloalkylgruppen
eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper), en adamantylgruppe (hvor
adamantylgruppe eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper) eller en
fenylgruppe (hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med én til tre grupper valgt
fra et halogenatom og en C_{1-6} alkylgruppe);

R^6 og $R^{6'}$, som kan være like eller forskjellige, er hver et hydrogenatom eller en

C_{1-6} alkylgruppe;

5 R^7 er en C_{1-10} alkylgruppe, en C_{3-8} cykloalkylgruppe (hvor C_{3-8} cykloalkylgruppen eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper), en adamantylgruppe (hvor adamantylgruppen eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper) eller en arylgruppe (hvor arylgruppen eventuelt er substituert med én til tre grupper valgt fra et halogenatom og en C_{1-6} alkylgruppe);

R^8 er en C_{1-6} alkylgruppe eller en fenylgruppe;

R^9 og $R^{9'}$, som kan være like eller forskjellige, er hver et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe;

10 R^{10} er en C_{1-10} alkylgruppe, en C_{3-8} cykloalkylgruppe (hvor C_{3-8} cykloalkylgruppen eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper), en adamantylgruppe (hvor adamantylgruppen eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper) eller en fenylgruppe (hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med én til tre grupper valgt fra et halogenatom og en C_{1-6} alkylgruppe);

15 R^{11} er en C_{1-10} alkylgruppe, en C_{3-8} cykloalkylgruppe (hvor C_{3-8} cykloalkylgruppen eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper), en adamantylgruppe (hvor adamantylgruppe eventuelt er substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper) eller en arylgruppe (hvor arylgruppen eventuelt er substituert med én til tre grupper valgt fra et halogenatom og en C_{1-6} alkylgruppe);

R^{12} er en C_{1-6} alkylgruppe eller en fenylgruppe;

20 AA er en aminoacylgruppe; og

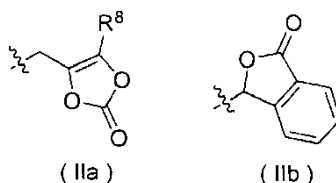
n er et helt tall fra 1 til 3,

forutsatt at en forbindelse hvor R^1 , R^2 og R^3 hver er et hydrogenatom er utelukket], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^3 i formel (I) er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor R^1 i formel (I) er formel $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (hvor R^4 , $R^{4'}$ og R^5 er som definert i krav 1) eller $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (hvor R^6 , $R^{6'}$ og R^7 er som definert i krav 1) eller den følgende formel (IIa) eller (IIb):

Formel 4



hvor R^8 er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

5

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor R^1 i formel (I) er formel $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (hvor R^4 , $R^{4'}$ og R^5 er som definert i krav 1) eller $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (hvor R^6 , $R^{6'}$ og R^7 er som definert i krav 1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

10

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R^1 i formel (I) er formel $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ eller $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, hvor R^5 er en adamantylgruppe (hvor adamantylgruppen eventuelt er substituert med én til tre metylgrupper); R^7 er en C_{3-8} cykloalkylgruppe substituert med én til tre C_{1-6} alkylgrupper eller er en adamantylgruppe (hvor adamantylgruppen eventuelt er substituert med én til tre

15

C_{1-6} alkylgrupper); og R^4 , $R^{4'}$, R^6 og $R^{6'}$ er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvor R^2 i formel (I) er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

20

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 og R^2 i formel (I) hver er et hydrogenatom; R^3 er formel $-(AA)_n-H$, hvor AA er et aminoacylgruppe og n er 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

25

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvor R^3 i formel (I) er formel $-(AA)_n-H$, hvor AA er en naturlig aminosyre-avledet aminoacylgruppe og n er 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

30

9. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra gruppen bestående av de følgende eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv:

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-karbonyl)oksy)metoksy)karbonyl-2-amino -3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl-2-amino -3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre,

- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- 5 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)metoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetyladamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- 10 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-((oktanoyloksy)metoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((benzoyloksy)metoksy)karbonyl)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-(((cykloheksyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- 15 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-(((cyklooktyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-(((4,4-dimetylcyklo-heksyl)-oksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- 20 (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-yloksy)karbonyl)-oksy)metoksy)karbonyl)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-(((adamantan-1-yloksy)karbonyl)-oksy)etoksy)karbonyl)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-(((5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,
- 25 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre-6-(3-ftalidyl)ester,
- (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metyltio)butanamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,
- 30 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metylbutanamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

5 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminoheksanamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-methylpentanamid)-3-fluorbicyklo- [3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

10 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamid)propanamid)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenylpropanamid)-3-fluorbicyklo-[3,1,0]heksan-2,6-dikarboksylsyre,

15 (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre,

20 (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre, og

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre.

25 10. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-karbonyl)oksy)metoksy)karbonyl-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 11. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksylsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-((1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)etoksy)-karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

13. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((1-(((cykloheksyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

14. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-(((S)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)etoksy)-karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

15. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluor-6-(((R)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)karbonyl)oksy)-etoksy)karbonyl)bicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

16. Forbindelse ifølge krav 1, som er (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantan-1-karbonyl)oksy)etoksy)karbonyl)-2-amino-3-fluorbicyklo[3,1,0]heksan-2-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

17. Medikament omfattende forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

18. Medikament omfattende forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for forebygging eller behandling av en sykdom valgt fra gruppen bestående av schizofreni, angstlidelse og dens beslektede sykdommer, depresjon, bipolar lidelse, epilepsi, utviklingsmessige lidelser, søvnforstyrrelser og andre neuropsykiatriske sykdommer og medikament-avhengighet, kognitive lidelser, Alzheimers sykdom, Huntingtons chorea, Parkinsons sykdom, bevegelseslidelser forbundet med muskulær rigiditet, cerebral iskemi, cerebral insuffisiens, ryggmargslidelser, cephalopati og andre nevrologiske sykdommer.

35