



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2895477 B1

NORWAY

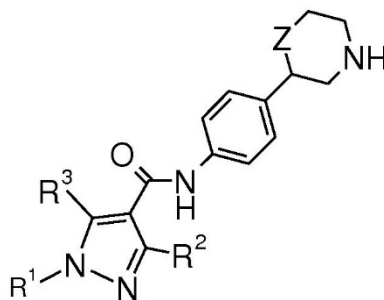
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.01
(86)	European Application Nr.	13759754.8
(86)	European Filing Date	2013.09.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2012.09.14, EP, 12184360
(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	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	GALLEY, Guido, Katzenbuckelweg 14, 79618 Rheinfelden, DE-Tyskland NORCROSS, Roger, Rheinfelderstrasse 2, CH-4305 Olsberg, CH-Sveits PFLIEGER, Philippe, 1, rue du Vignoble, F-68130 Schwoben, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRAZOLE CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS TAAR MODULATORS FOR USE IN THE TREATMENT OF SEVERAL DISORDERS, SUCH AS DEPRESSION, DIABETES AND PARKINSON'S DISEASE.
(56)	References Cited:	US-A1- 2011 152 245

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 med formel**

I

hvor

R¹ er fenyl, eventuelt substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, C₁₋₇-alkoksy, cyano, C₁₋₇-alkyl substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksy, C₁₋₇-alkoksy substituert med halogen eller C₁₋₇-alkoksy substituert med hydroksy; eller er pyridin-2-, -3- eller -4-yl, eventuelt substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, cyano, C₁₋₇-alkyl substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksyl, C₁₋₇-alkoksy, C₁₋₇-alkoksy substituert med halogen, eller C₁₋₇-alkoksy substituert med hydroksyl; eller er pyrimidin-2-, -4- eller -5-yl, eventuelt substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksy eller C₁₋₇-alkyl substituert med halogen, eller er pyrazin-2-yl, eventuelt substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, C₁₋₇-alkyl substituert med halogen, C₁₋₇-alkyl substituert med hydroksy eller cyano, eller er 2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl, eller er tiazolyl, eventuelt substituert med C₁₋₇-alkyl substituert med halogen;

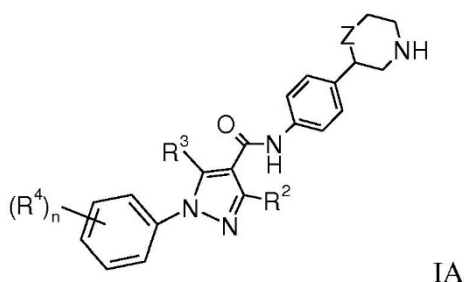
R² er hydrogen eller C₁₋₇-alkyl;

R³ er hydrogen, amino eller C₁₋₇-alkyl;

Z er en binding, -CH₂- eller -O-;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

2. Forbindelse med formel IA ifølge krav 1,



hvor

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl;

R^4 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, C_{1-7} -alkoksy, cyano, C_{1-7} -alkyl substituert med halogen, C_{1-7} -alkyl substituert med hydroksyl, C_{1-7} -alkoksy substituert med halogen eller C_{1-7} -alkoksy substituert med hydroksyl;

n er 1 eller 2

Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor forbindelsene er

(S)-5-metyl-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-5-amino-1-(4-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-metoksyfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-cyanofenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(R)-1-(4-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-cyanofenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-brom-2-cyanofenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-(difluormetoksy)fenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-(difluormetoksy)fenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-cyano-2-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-cyano-3-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(2-cyano-4-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(4-(trifluormetoksy)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(R)-1-(4-(difluormetoksy)fenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-(difluormetoksy)fenyl)-5-metyl-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-(difluormetoksy)fenyl)-3-metyl-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

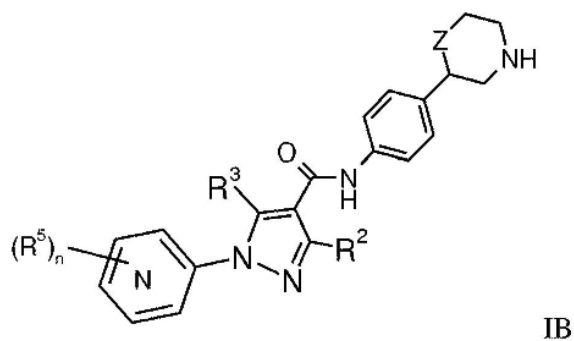
(S)-1-(4-cyanofenyl)-5-metyl-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(R)-1-(4-cyano-2-fluorfenyl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

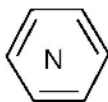
(RS)-1-(4-difluormetoksy-fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksytsyre (4-pyrrolidin-3-yl-fenyl)-amid eller

(RS)-1-(4-difluormetoksy-fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksytsyre (4-piperidin-3-yl-fenyl)-amid.

4. Forbindelse med formel IB ifølge krav 1,



hvor



er pyridin-2-, -3- eller -4-yl;

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl;

R^5 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, cyano, C_{1-7} -alkyl substituert med halogen, C_{1-7} -alkyl substituert med hydroksy, C_{1-7} -alkoksy, C_{1-7} -alkoksy substituert med halogen, C_{1-7} -alkoksy substituert med hydroksy;

n er 1 eller 2;

Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4, hvori forbindelsene er

(S)-1-(5-klorpyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-cyanopyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-brompyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-jodpyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-klorpyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(2-brompyridin-4-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(6-metoksypyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-fluor-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

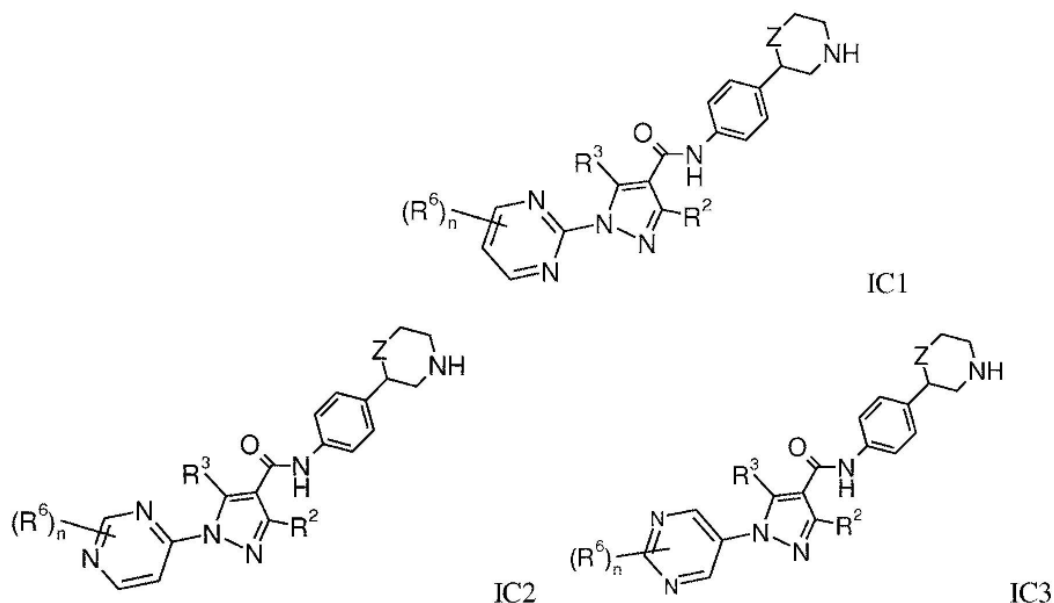
(S)-1-(2-klorpyridin-4-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(6-etoksypyridin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(2-(trifluormetyl)pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid eller

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid.

6. Forbindelse med formlene IC1, IC2 og IC3 ifølge krav 1,



hvor

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl;

R^6 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, C_{1-7} -alkyl substituert med halogen, eller C_{1-7} -alkyl substituert med hydroksy;

Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6, hvori forbindelsene er

(S)-1-(5-klorpyrimidin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(2-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(2-klorpyrimidin-4-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(5-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(4-metylpyrimidin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(6-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

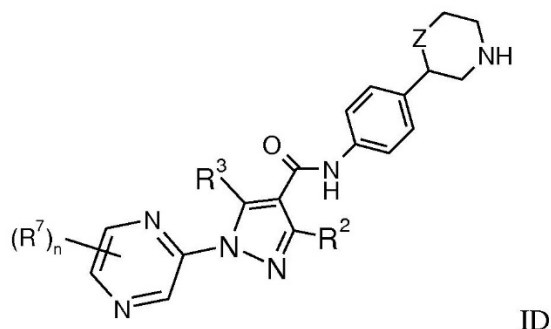
(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(2-(trifluormetyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-

karboksamid

(S)-1-(6-syklopropylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid.

8. Forbindelse med formel ID ifølge krav 1,



hvor

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl;

R^7 er hydrogen, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, C_{1-7} -alkyl substituert med halogen, C_{1-7} -alkyl substituert med hydroksyl eller cyano;

Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 8, hvor forbindelsene er (S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(6-(trifluormetyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-klorpyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-cyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(5-klorpyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

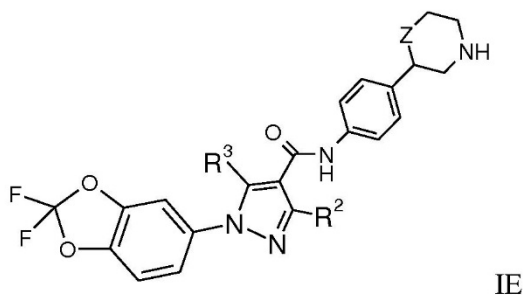
(S)-1-(6-cyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

(S)-1-(3-cyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid

eller

(S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(5-(trifluormetyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboksamid.

10. Forbindelse med formel IE ifølge krav 1,



hvor

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

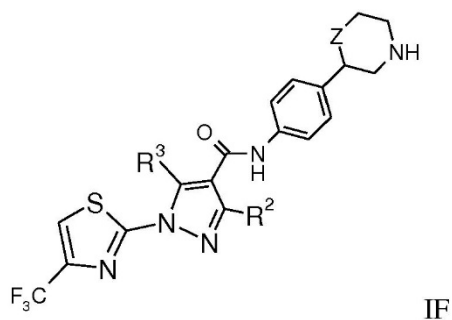
R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl;

Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 10, hvor forbindelsen er (S)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid.

12. Forbindelse med formel IF ifølge krav 1



hvor

R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^3 er hydrogen, amino eller C_{1-7} -alkyl

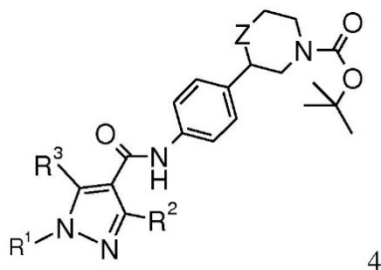
Z er en binding, $-CH_2-$ eller $-O-$;

eller et farmasøytisk egnet syreaddisjonssalt derav.

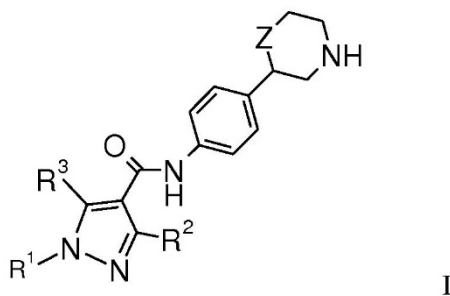
13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 12, hvor forbindelsen er (S)-N-(4-(morfolin-2-yl)fenyl)-1-(4-(trifluormetyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-

karboksamid.

14. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 13, idet prosessen omfatter spalting av beskyttelsesgruppen av forbindelser med formel



for å danne en forbindelse med formel I



og, om ønsket, omdanning av de oppnådde forbindelser til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, hvori substituentene er som beskrevet i krav 1.

15. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 -13 og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller adjuvans.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 -13 og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller adjuvans for anvendelse ved behandling av depresjon, angstlidelser, bipolar lidelse, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), stressrelaterte lidelser, psykotiske lidelser, schizofreni, nevrologiske sykdommer, Parkinsons sykdom, nevrodegenerative lidelser, Alzheimers sykdom, epilepsi, migrene, hypertensjon, stoffmisbruk, metabolske forstyrrelser, spiseforstyrrelser, diabetes, diabetiske komplikasjoner, fedme, dyslipidemi, lidelser i energiforbruk og assimilering, forstyrrelser og funksjonsfeil i kroppstemperatur-homeostasen, søvn- og

døgnrytmeforstyrrelser, og kardiovaskulære sykdommer.

17. Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 for anvendelse som terapeutisk aktive stoffer.

18. Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1 –13 for anvendelse i behandlingen av depresjon, angstlidelser, bipolar lidelse, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), stressrelaterte lidelser, psykotiske lidelser, schizofreni, nevrologiske sykdommer, Parkinsons sykdom, nevrodegenerative lidelser, Alzheimers sykdom, epilepsi, migrene, hypertensjon, stoffmisbruk, metabolske forstyrrelser, spiseforstyrrelser, diabetes, diabetiske komplikasjoner, fedme, dyslipidemi, forstyrrelser i energiforbruk og assimilering, forstyrrelser og funksjonsfeil i kroppstemperatur-homeostasen, søvn- og døgnrytmeforstyrrelser. og kardiovaskulære sykdommer.

19. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 –13 for fremstilling av medikamenter for terapeutisk og/eller profylaktisk behandling av depresjon, angstlidelser, bipolar lidelse, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), stressrelaterte lidelser, psykotiske lidelser, schizofreni, nevrologiske sykdommer, Parkinsons sykdom, nevrodegenerative lidelser, Alzheimers sykdom, epilepsi, migrene, hypertensjon, stoffmisbruk, metabolske forstyrrelser, spiseforstyrrelser, diabetes, diabetiske komplikasjoner, fedme, dyslipidemi, forstyrrelser i energiforbruk og assimilering, forstyrrelser og funksjonsfeil i kroppstemperatur-homeostasen, søvn- og døgnrytmeforstyrrelser, og kardiovaskulære sykdommer.