



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2948455 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

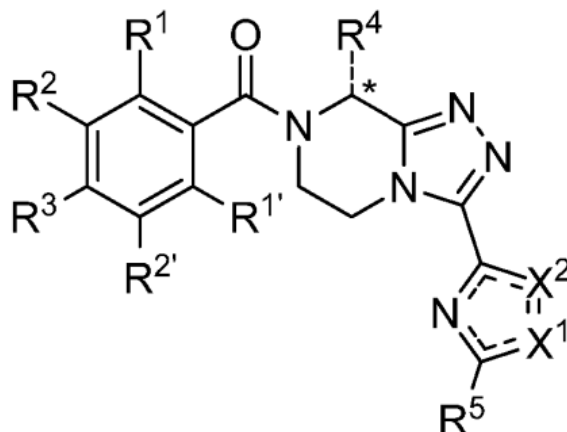
(21)	Translation Published	2018.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.27
(86)	European Application Nr.	14713844.0
(86)	European Filing Date	2014.03.28
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2013.03.29, EP, 13161863 2013.11.15, EP, 13193025 2014.02.07, EP, 14154303
(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	OGEDA S.A., Rue Adrienne Bolland, 47, 6041 Charleroi, FR-Frankrike
(72)	Inventor	HOVEYDA, Hamid, Rue Meyerbeer 72, B-1190 Bruxelles, BE-Belgia DUTHEUIL, Guillaume, Rue Joseph Debehogne 19, B-5020 Vedrin, BE-Belgia FRASER, Graeme, Rue Bois des Conins 19A, B-1470 Bousval, BE-Belgia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	N-ACYL-(3-SUBSTITUTED)-(8-SUBSTITUTED)-5,6-DIHYDRO- [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRAZINES AS SELECTIVE NK-3 RECEPTOR ANTAGONISTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHODS FOR USE IN NK-3 RECEPTOR-MEDIATED DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/121137, WO-A1-2010/125102

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

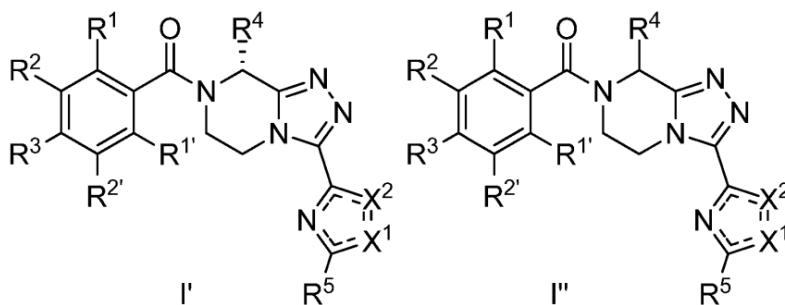
1. Forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

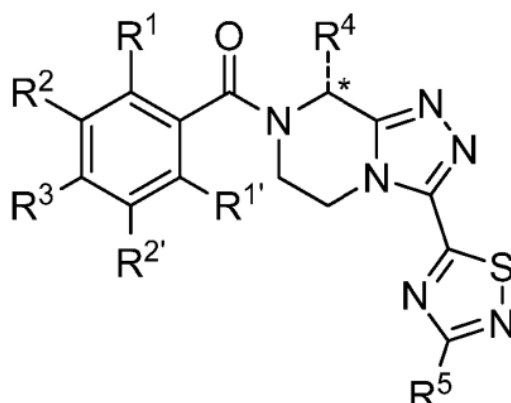
- 5 R^1 er H, F eller metyl;
 $R^{1'}$ er H;
 R^2 er H, F, Cl eller metoksy;
 $R^{2'}$ er H eller F;
 R^3 er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;
10 R^4 er metyl, etyl, n-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;
 R^5 er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl, fluormetyl, 1-fluoretyl, 1,1-difluoretyl eller 2,2,2-trifluoretyl;
 X^1 er N og X^2 er S eller O; eller X^1 er S og X^2 er N;
15 $\equiv$ representerer en enkelt- eller dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 ;
 $*$ - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel I.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som har formel I' og I'':



- 20 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvori R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , X^1 og X^2 er som definert i krav 1; og $\equiv$ representerer en enkelt- eller en dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 .

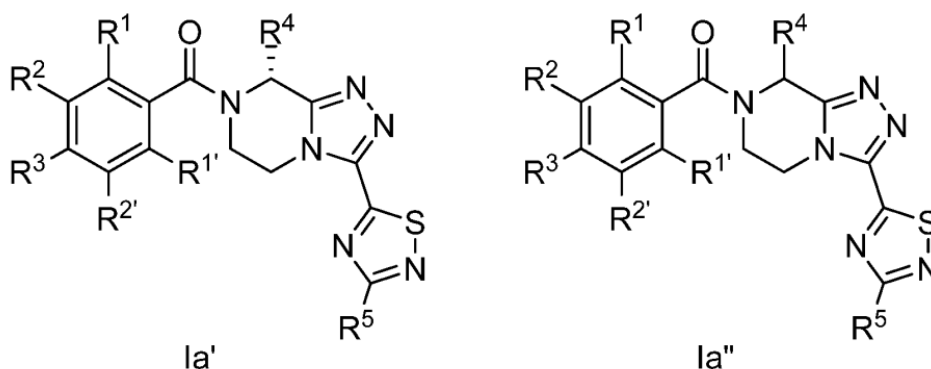
3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, som har formel Ia:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

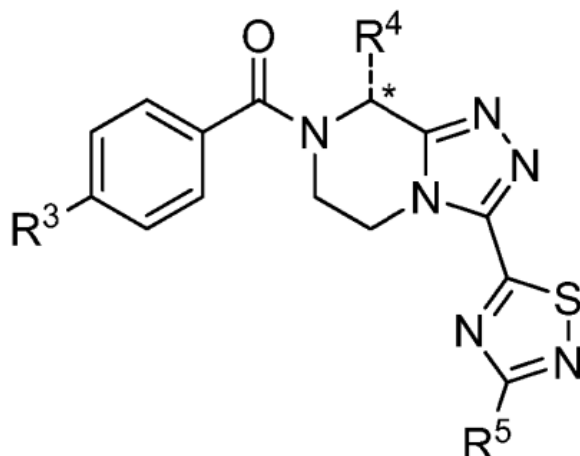
- 5 R^1 er H, F eller metyl;
 R^1 er H;
 R^2 er H, F, Cl eller metoksy;
 $R^{2'}$ er H eller F;
 R^3 er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;
10 R^4 er metyl, etyl, n-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;
 R^5 er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;
* --- står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ia.

15 4. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 3, valgt fra formlene Ia' og Ia'':



eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvori R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 og R^5 er som definert i krav 3.

20 5. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 4, som har formel Ia-1:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

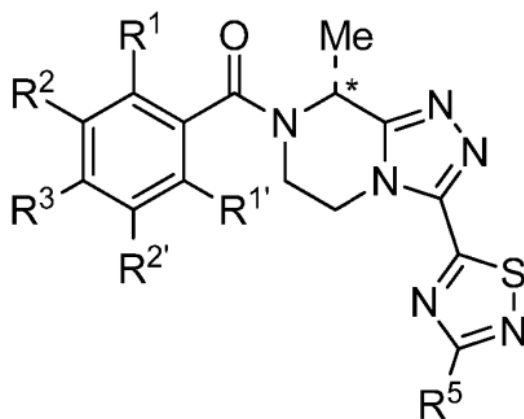
R³ er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;

R⁴ er metyl, etyl, n-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

R⁵ er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

* - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ia-1.

6. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 5, som har formel Ia-2:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

R¹ er H, F eller metyl;

R¹' er H;

R² er H, F, Cl eller metoksy;

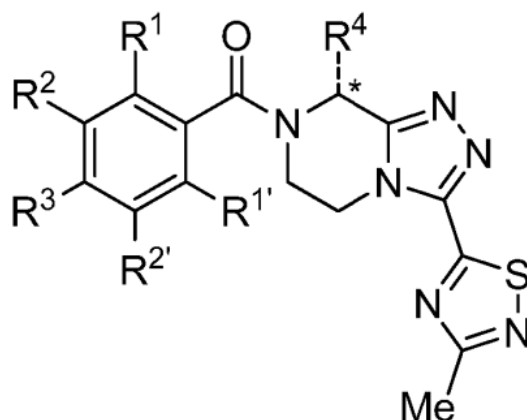
R²' er H eller F;

R³ er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;

R⁵ er metyl, etyl, metoksymetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

* - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ia-2.

7. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 6, som har formel Ia-3:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvori:

R^1 er H, F eller metyl;

$R^{1'}$ er H;

R^2 er H, F, Cl eller metoksy;

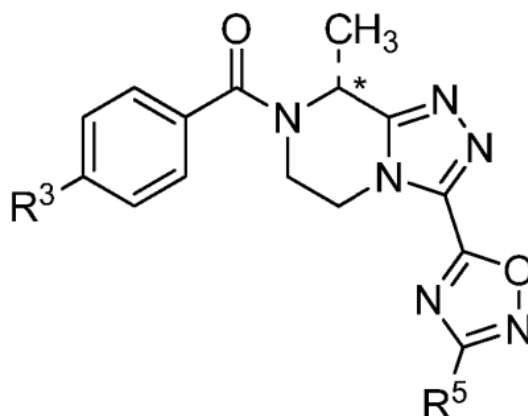
$R^{2'}$ er H eller F;

10 R^3 er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;

R^4 er metyl, etyl, n-propyl, hydroksyetyl, metoksyetyl, trifluormetyl, difluormetyl eller fluormetyl;

* - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ia-3.

15 8. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 7, som har formel Ib:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

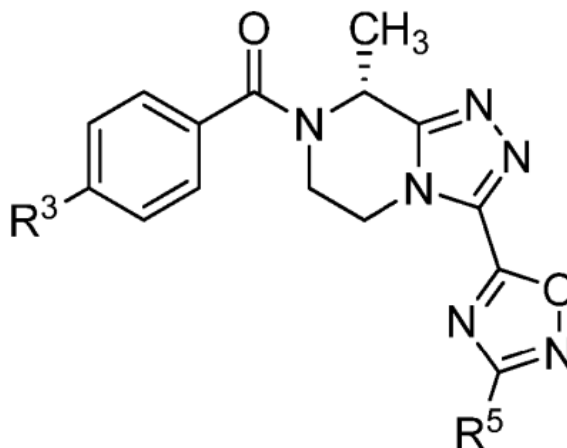
R^3 er F;

R^5 er metyl, etyl, trifluormetyl, difluormetyl, fluormetyl, 1-fluoretyl, 1,1-difluoretyl eller 2,2,2-

trifluoretyl;

* -- står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ib.

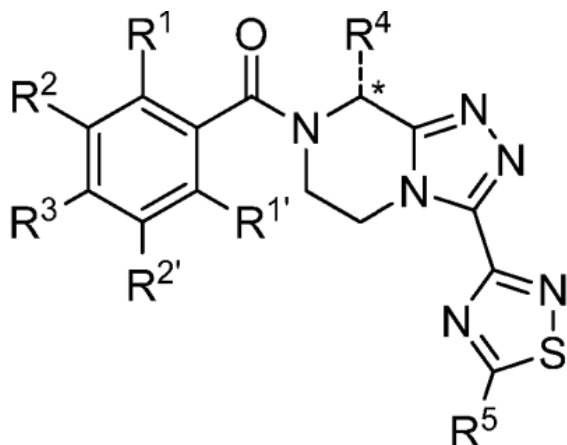
9. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 8, som har formel Ib':



5

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvori R^3 og R^5 er definert som i krav 8.

10. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 9, som har formel Ic:



10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

R^1 er H, F eller metyl;

$R^{1'}$ er H;

R^2 er H, F, Cl eller metoksy;

$R^{2'}$ er H eller F;

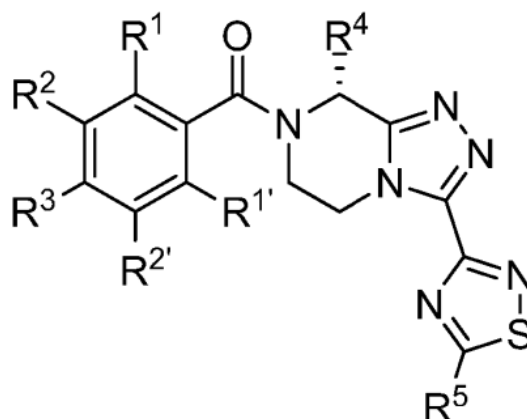
15 R^3 er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;

R^4 er metyl, etyl, n-propyl eller hydroksyetyl;

R^5 er metyl, etyl eller trifluormetyl;

* -- står for (R)-enantiomeren eller for racematet av forbindelse med formel Ic.

11. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 10, som har formel Ic':

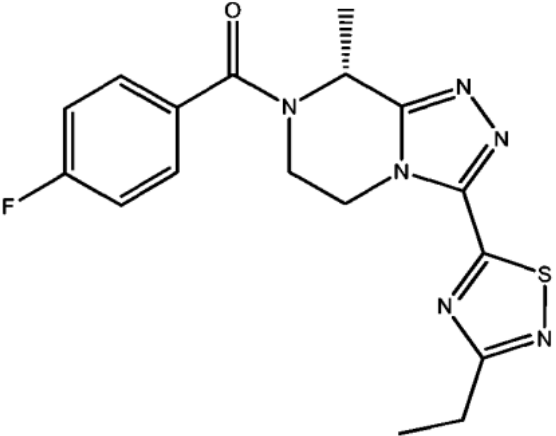
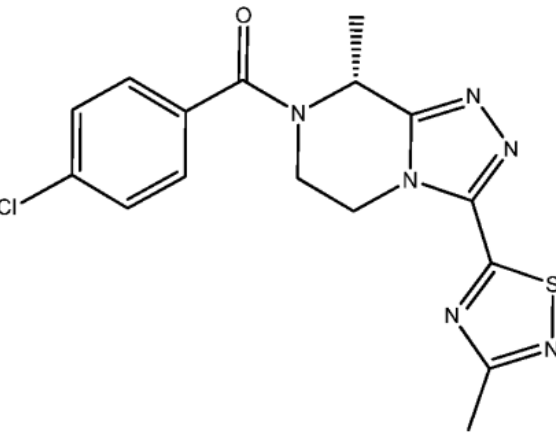
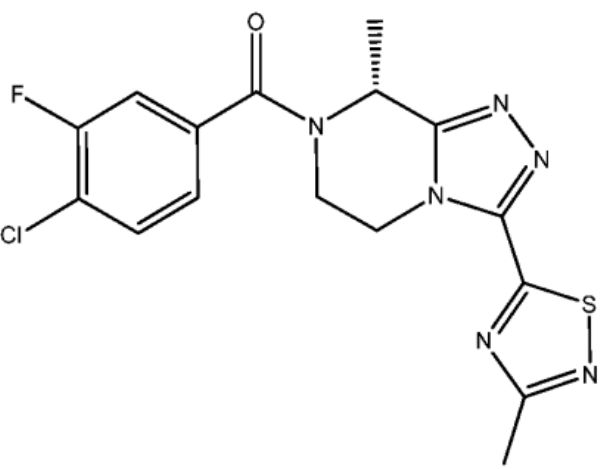


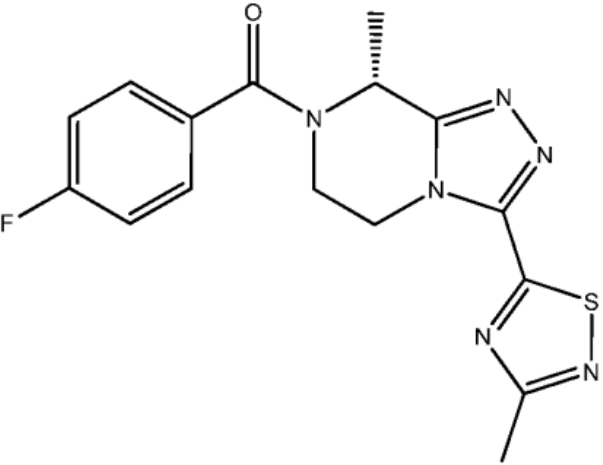
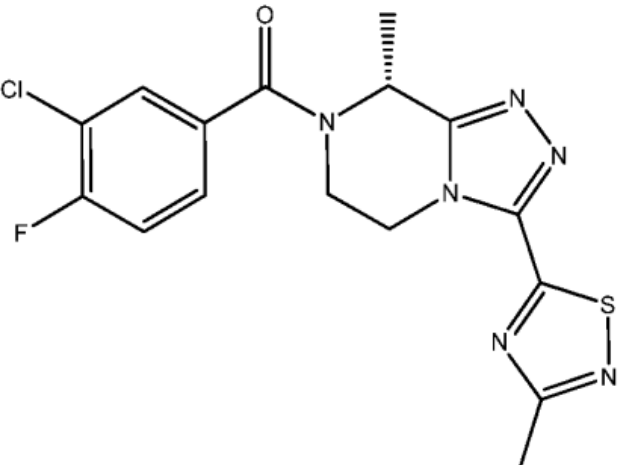
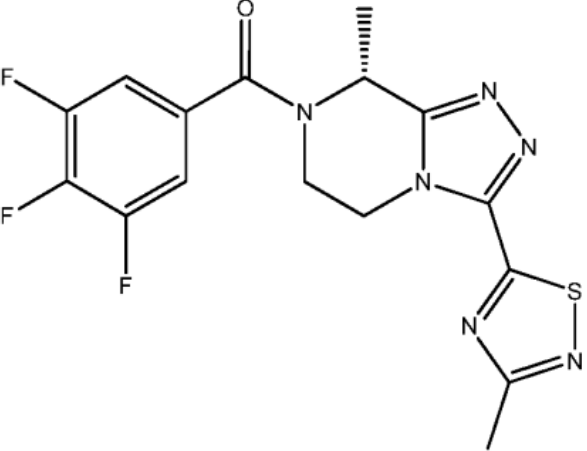
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

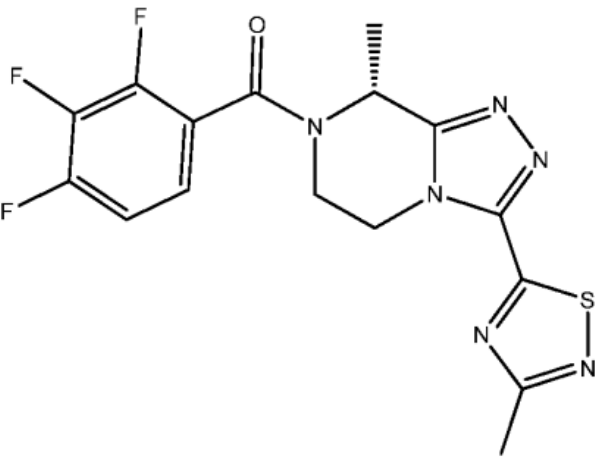
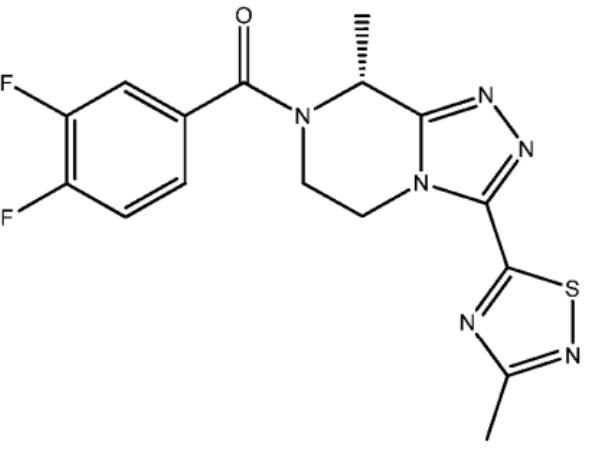
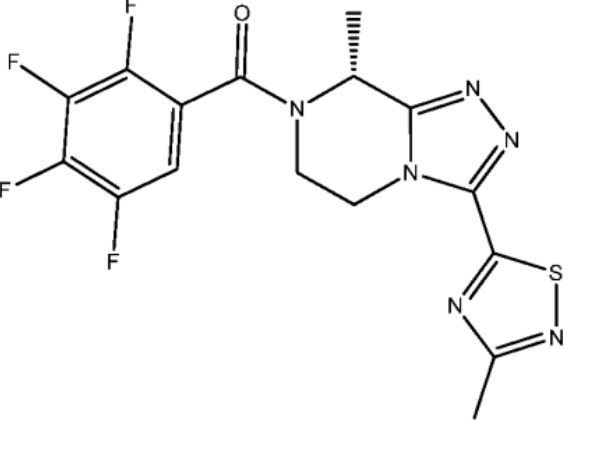
- 5 R^1 er H, F eller metyl;
 $R^{1'}$ er H;
 R^2 er H, F, Cl eller metoksy;
 $R^{2'}$ er H eller F;
 R^3 er H, F, Cl, metyl, trifluormetyl eller nitril;
10 R^4 er metyl, etyl, n-propyl eller hydroksyetyl;
 R^5 er metyl, etyl eller trifluormetyl.

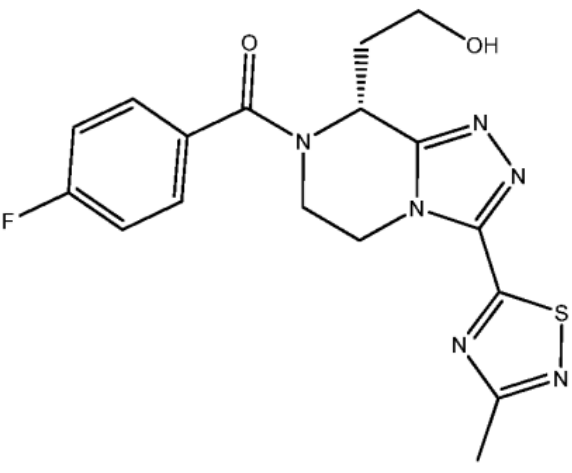
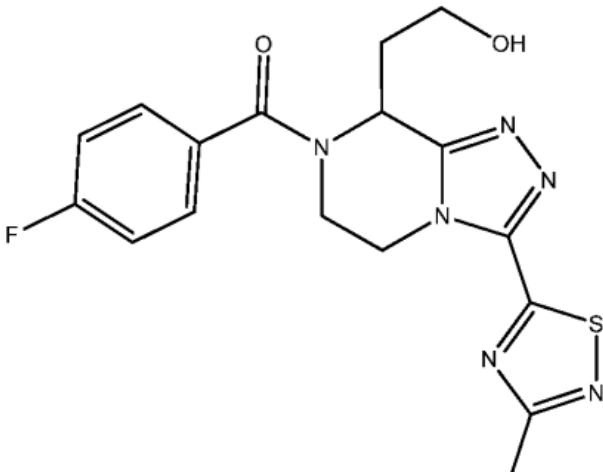
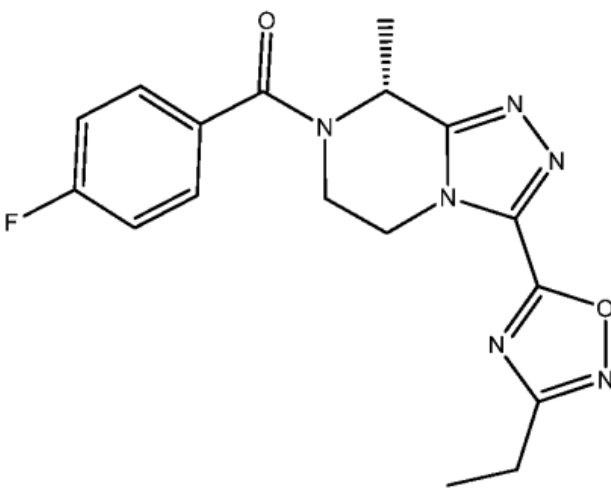
12. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 11, valgt fra gruppen som består av:

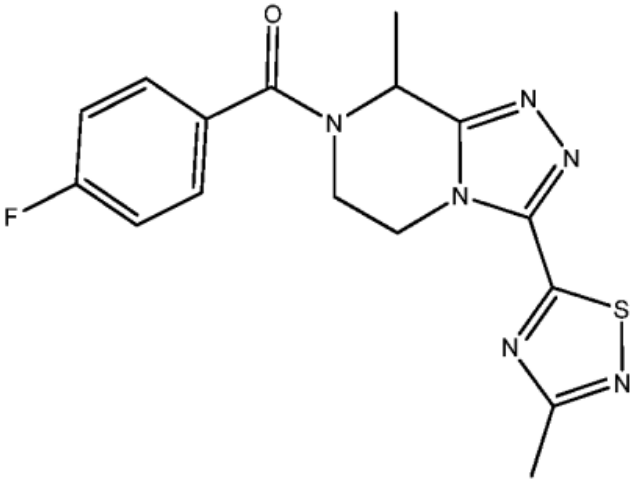
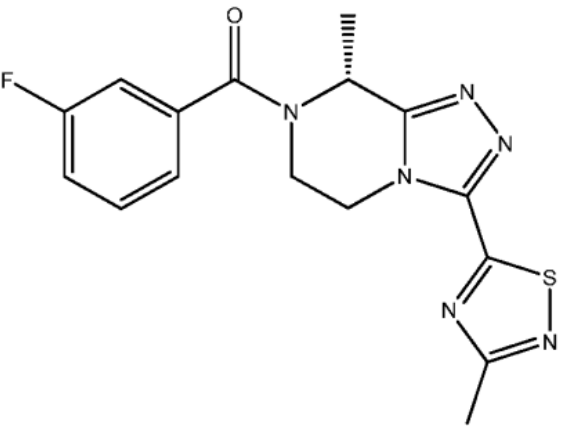
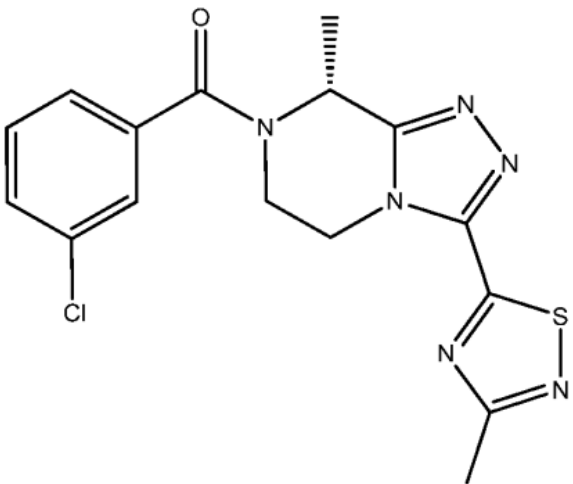
1		(R)-(3,4-diklorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
---	--	---

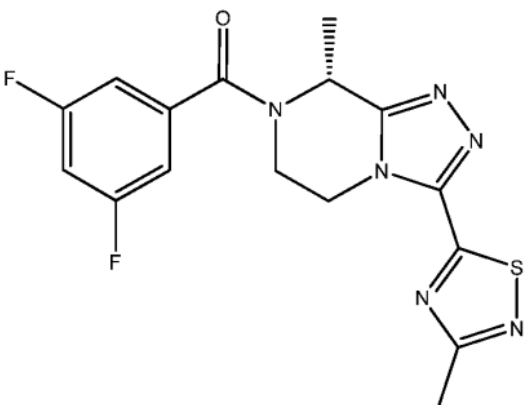
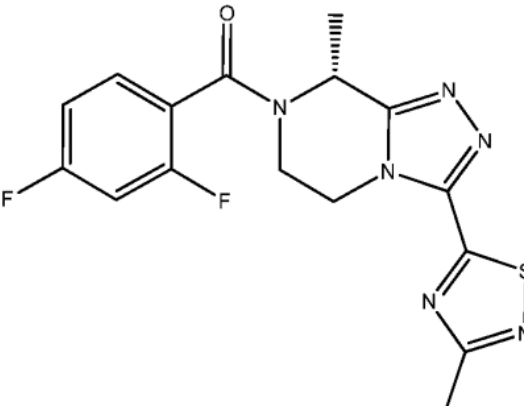
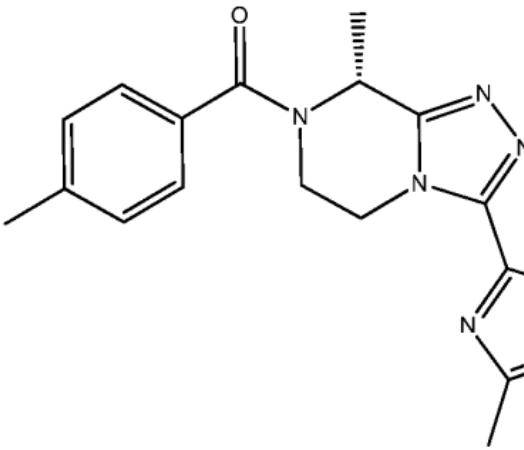
2		(R)-(3-(3-ethyl-1,2,4-tiazol-5-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorophenyl)metanon
3		(R)-(4-chlorophenyl)(8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-tiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
4		(R)-(4-chloro-3-fluorophenyl)(8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-tiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

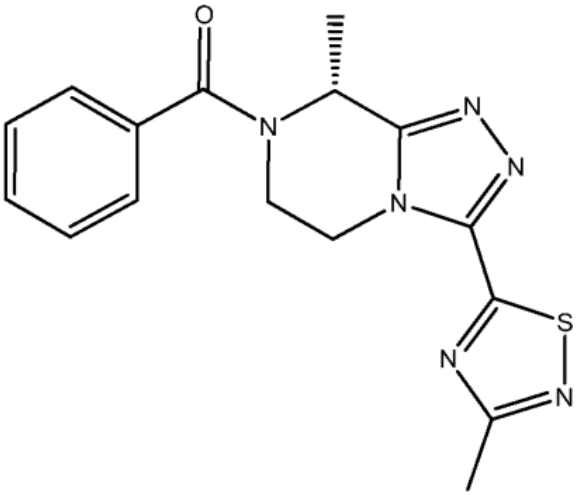
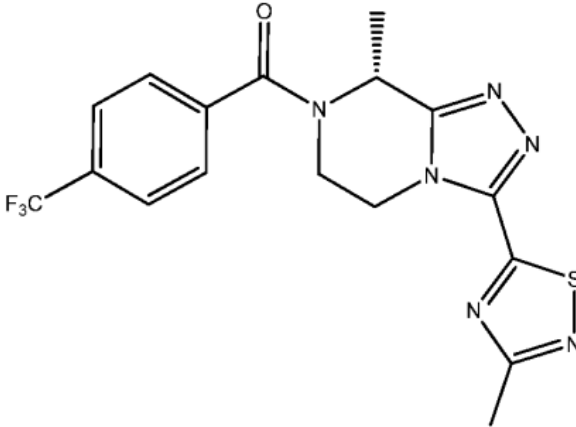
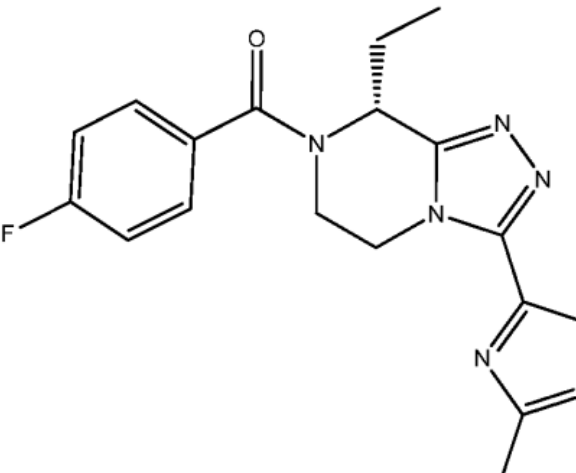
5		(R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
6		(R)-(3-klor-4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
7		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(3,4,5-trifluorfenyl)metanon

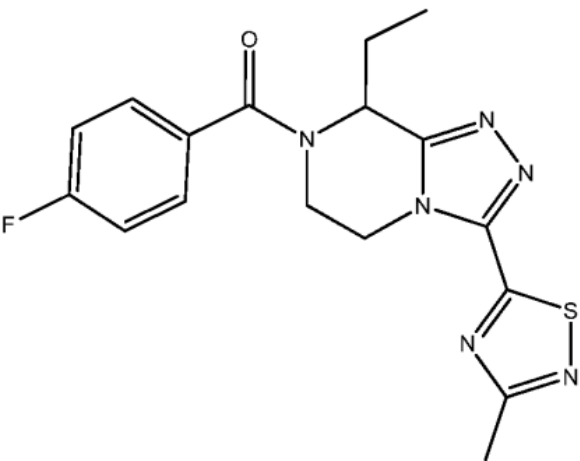
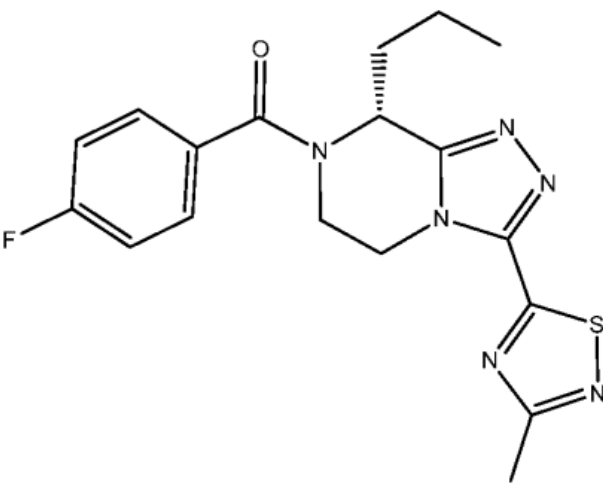
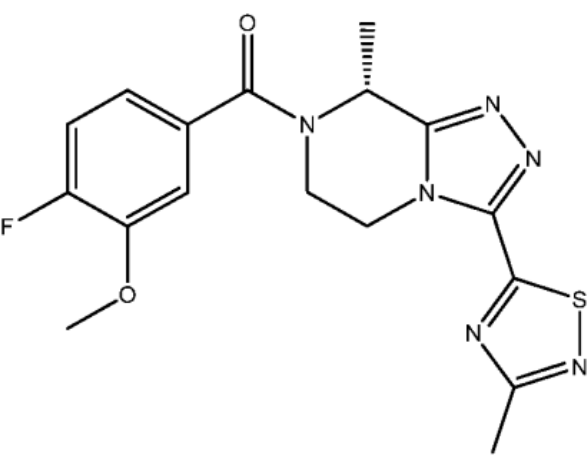
8		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(2,3,4-trifluorfenyl)metanon
9		(R)-(3,4-difluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
10		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(2,3,4,5-tetrafluorfenyl)metanon

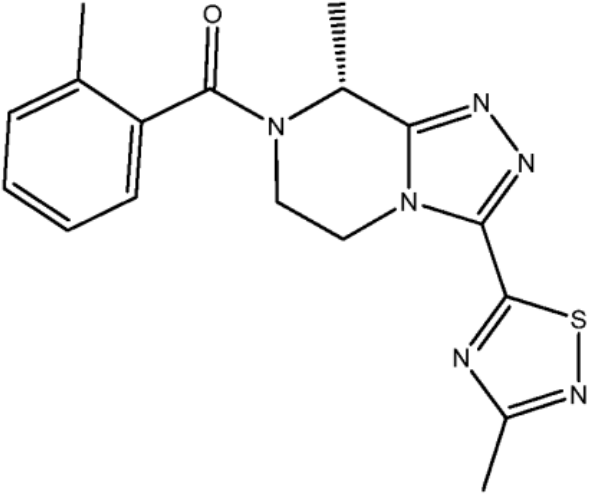
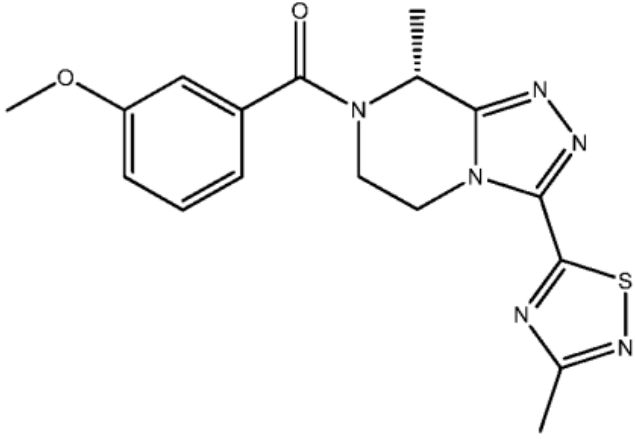
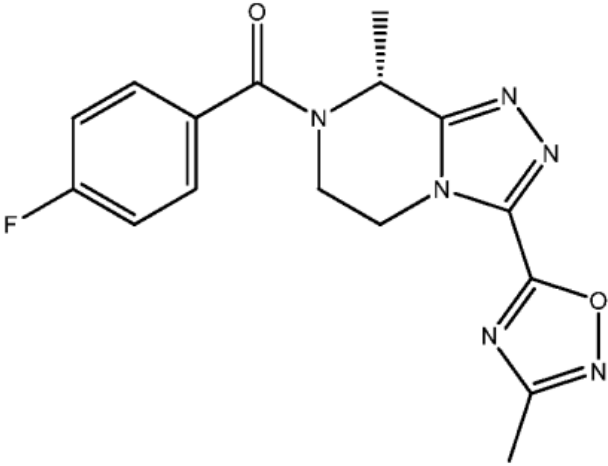
11	 The structure shows a 4-fluorophenyl group connected via a carbonyl group to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is fused to a 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine system. At the 8-position of the pyrazine ring, there is a 2-hydroxyethyl group shown with a wedge bond, indicating (R) stereochemistry. The triazole ring is substituted with a 3-methyl group.	(R)-(4-fluorfenyl)(8-(2-hydroksyetyl)-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
12	 The structure is similar to the one in row 11, but the 2-hydroxyethyl group at the 8-position of the pyrazine ring is shown with a plain bond, indicating a racemic mixture.	(4-fluorfenyl)(8-(2-hydroksyetyl)-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
13	 The structure features a 4-fluorophenyl group connected via a carbonyl group to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is fused to a 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine system. At the 8-position of the pyrazine ring, there is a 1-methyl-2-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group shown with a wedge bond, indicating (R) stereochemistry. The triazole ring is substituted with a 3-methyl group.	(R)-(3-(3-etyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-8-metyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon

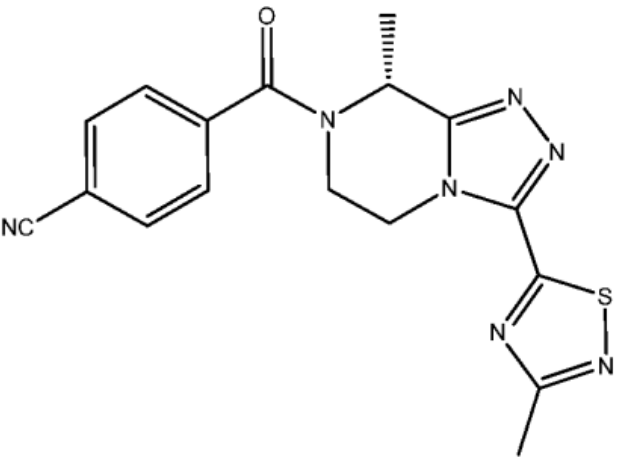
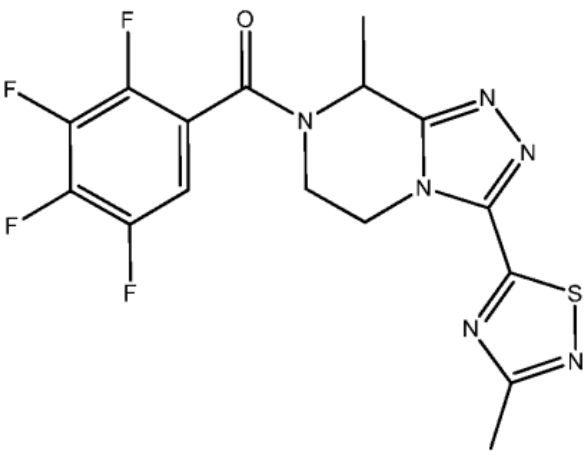
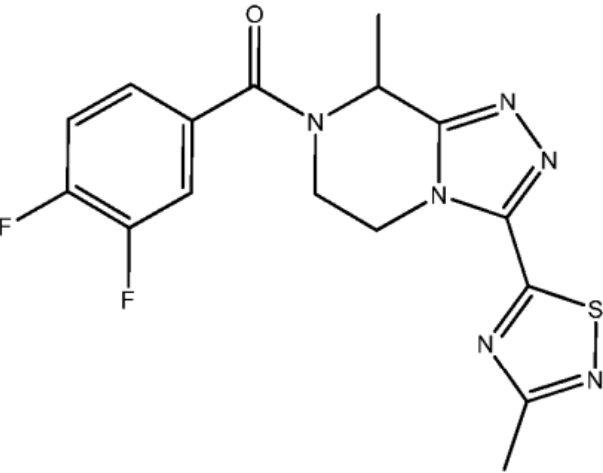
14		(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
15		(R)-(3-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
16		(R)-(3-klorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

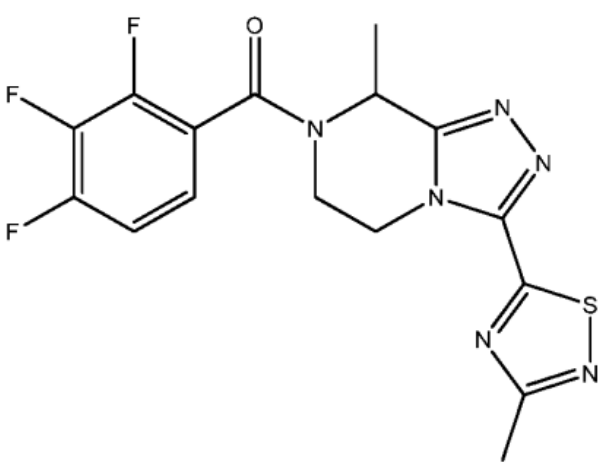
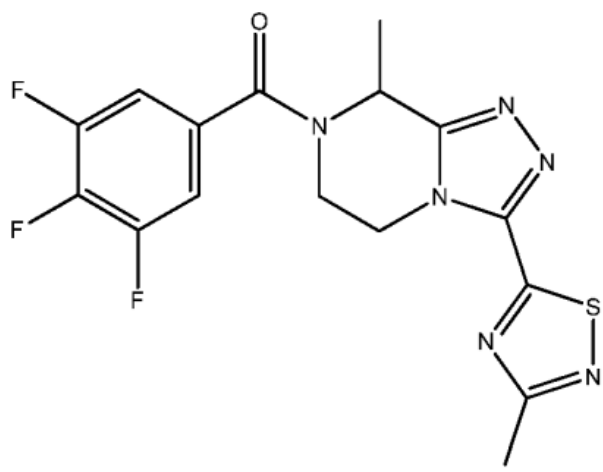
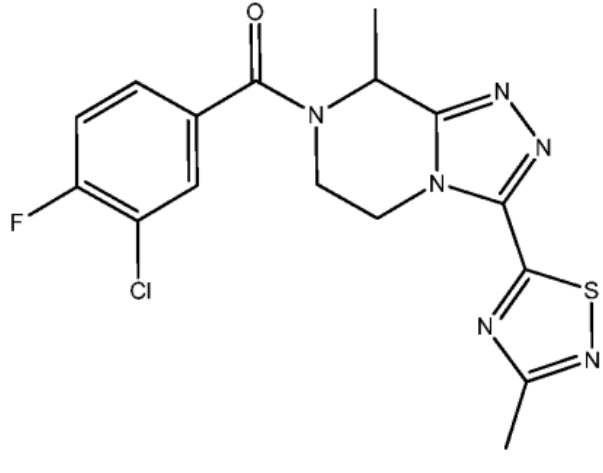
17		(R)-(3,5-difluorfenyl)(8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
18		(R)-(2,4-difluorfenyl)(8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
19		(R)-(8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(p-tolyl)metanon

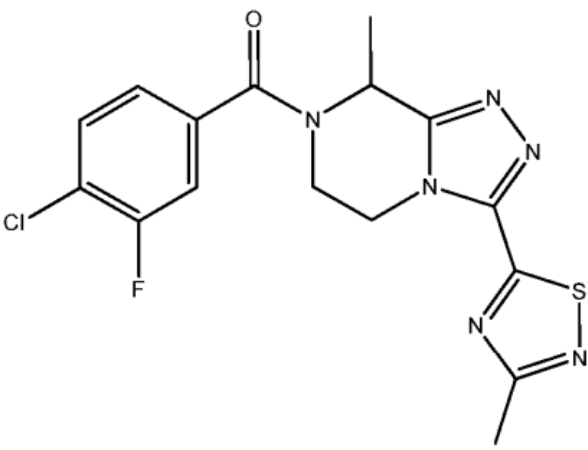
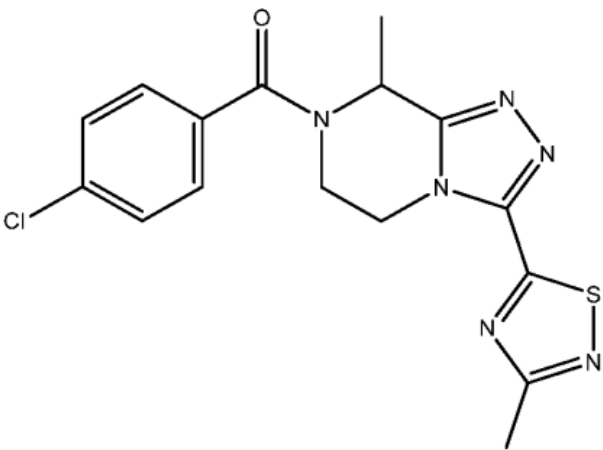
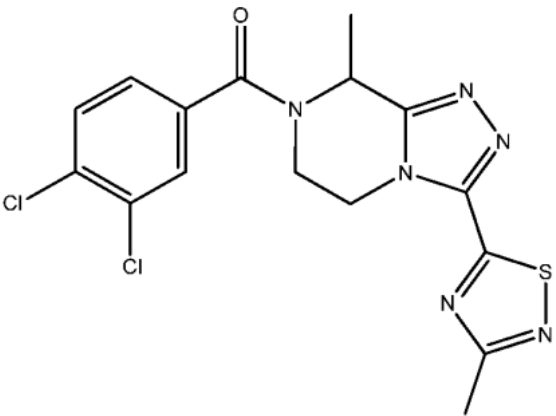
20		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(fenyl)metanon
21		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-(trifluormetyl)fenyl)metanon
22		(R)-(8-etyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon

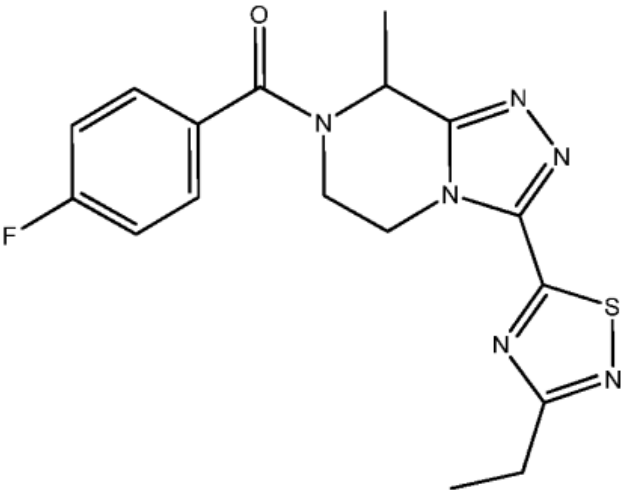
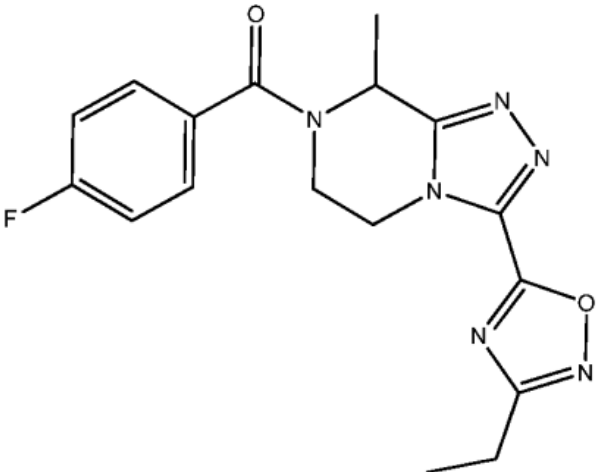
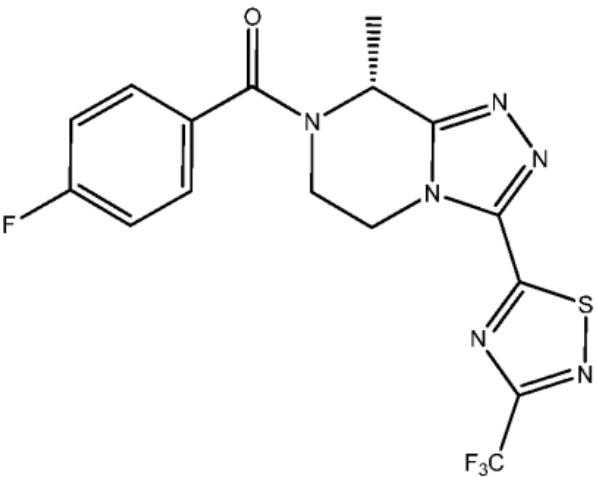
23		(8-etyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon
24		(R)-(4-fluorfenyl)(3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-8-propyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
25		(R)-(4-fluor-3-methoksyfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

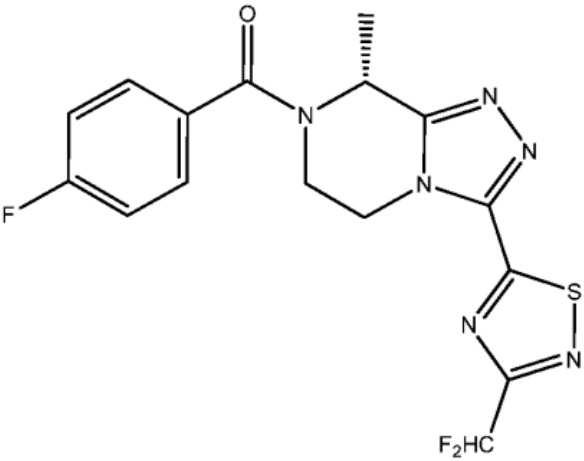
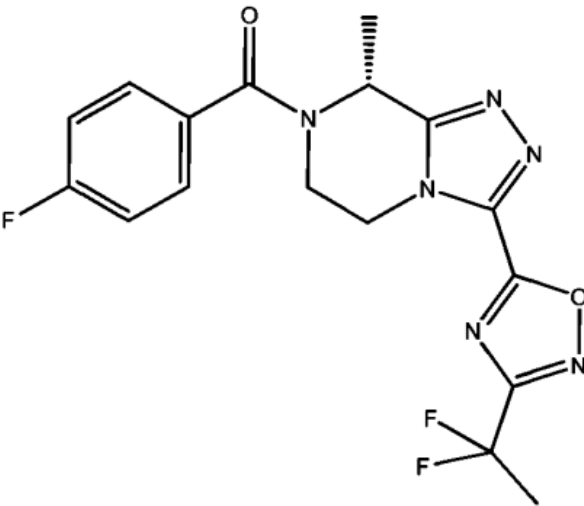
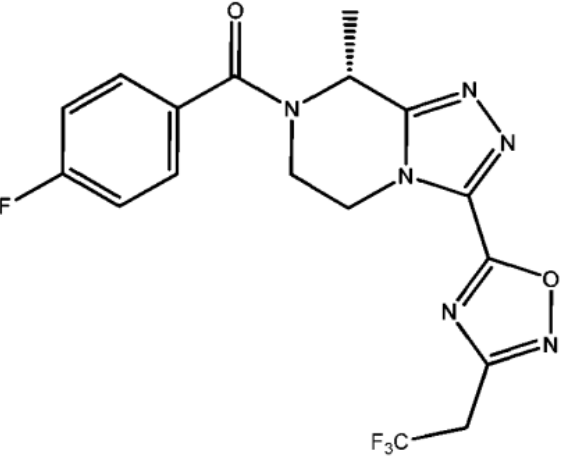
26		(R)-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(o-tolyl)metanon
27		(R)-(3-metoksyfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
28		(R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

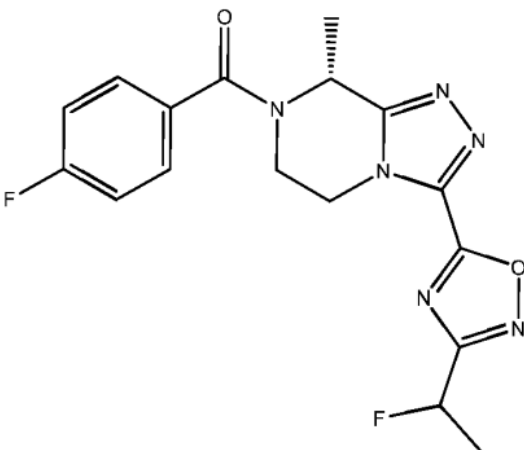
29		(R)-4-(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-karbonyl)benzonitril
31		(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(2,3,4,5-tetrafluorfenyl)metanon
32		(3,4-difluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

33		(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(2,3,4-trifluorfenyl)metanon
34		(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(3,4,5-trifluorfenyl)metanon
35		(3-klor-4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

36		(4-klor-3-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
37		(4-klorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon
38		(3,4-diklorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

39		(3-(3-ethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorophenyl)metanon
40		(3-(3-ethyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-8-methyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorophenyl)metanon
41		(R)-(4-fluorophenyl)(8-methyl-3-(3-trifluormetyl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

42		(R)-(3-(3-(difluormetyl)-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-8-metyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon
43		(R)-(3-(3-(1,1-difluoretyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-8-metyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon
44		(R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-(2,2,2-trifluoretyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon

45		((8R)-3-(3-(1-fluorethyl)- 1,2,4-oksadiazol-5-yl)-8- metyl-5,6-dihydro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin- 7(8H)-yl)(4- fluorfenyl)metanon
----	---	---

og farmasøytisk akseptable solvater derav.

13. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 12, som er valgt fra gruppen som består av:

5 (R)-(3-(3-etyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-8-metyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)(4-fluorfenyl)metanon;

(R)-(4-klorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon;

10 (R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon;

(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon; og

(R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon,

15 og farmasøytisk akseptable solvater derav.

14. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1 til 13, som er (R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

20

15. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, og minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel, eksipiens og/eller adjuvans.

16. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse som et medikament.

5 17. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse i behandling og/eller forebygging av depresjon, angst, psykose, schizofreni, psykotiske forstyrrelser, bipolare forstyrrelser, kognitive forstyrrelser, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, oppmerksomhetsvikthyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), smerte, kramper, fedme, inflammatoriske sykdommer inkludert irritabel tarmsyndrom (IBS) og
 10 inflammatoriske tarmforstyrrelser, emesis, preeklampsi, luftveisrelaterte sykdommer, inkludert kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, luftveishyperresponsivitet, bronkokonstriksjon og hoste, urininkontinens, reproduksjonsforstyrrelser, prevensjonsmidler og kjønnshormonavhengige sykdommer, inkludert, men ikke begrenset til, godartet
 15 prostatahyperplasi (BPH), prostatahyperplasi, metastatisk prostatakreft, testikkelkreft, brystkreft, eggstokkreft, androgenavhengig akne, mannlig mønster av skallethet, endometriose, unormal pubertet, livmorfibrose, livmorfibroidsvulst, livmorleiomyoma, hormonavhengige krefttyper, hyperandrogenisme, hirsutisme, virilisering, polycystisk ovariesyndrom (PCOS), premenstruelle dysforisk sykdom (PMDD), HAIR-AN-syndrom (hyperandrogenisme, insulinresistens og acanthosis nigricans), eggstokkhypertekose (HAIR-AN med hyperplasi av
 20 luteiniserte tekaceller i ovariestroma), andre manifestasjoner av høye intraovarieandrogene konsentrasjoner (f.eks. follikulær modningsarrestasjon, atresi, anovulasjon, dysmenoré, dysfunksjonell livmorblødning, ufruktbarhet), androgenproduserende svulst (viriliserende eggstokkssvulst eller viriliserende adrenal svulst), menoragi og adenomyose.

25 18. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 17, hvori forbindelsen er (R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

19. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav
 30 for anvendelse i behandling og/eller forebygging av hetetokter.

20. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 19, hvori forbindelsen er (R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon eller et farmasøytisk

akseptabelt solvat derav.

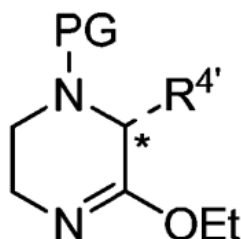
21. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse som et senkende middel av de sirkulerende LH-nivåene.

5

22. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 21, hvori forbindelsen er (R)-(4-fluorfenyl)(8-metyl-3-(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)metanon eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

10 23. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, karakterisert ved at den omfatter følgende trinn:

a) å omsette en forbindelse med formel (i)



(i)

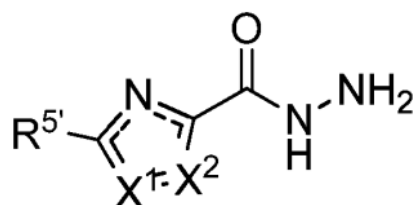
hvori:

15 PG representerer en egnet beskyttelsesgruppe så som for eksempel DMB, PMB, Boc, allyl, difenyl-fosfinamid eller 2-trimetylsilyletansulfonyl;

R^{4'} er R⁴ som definert i krav 1 eller en reduksjonsforløper for hydroksyetyl og følgelig en ytterligere forløper for metoksyetyl;

* - - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet;

20 med en forbindelse av formel (ii)

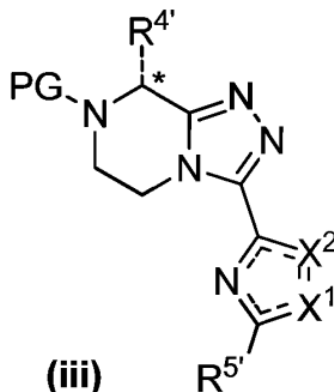


(ii)

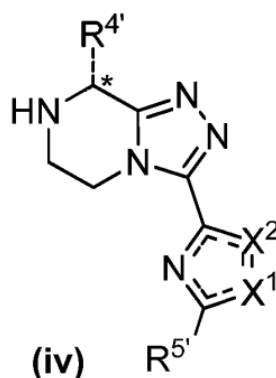
hvori:

$R^{5'}$ er R^5 som definert i krav 1, H eller 1-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)etyl; X^1 og X^2 er som definert i krav 1;

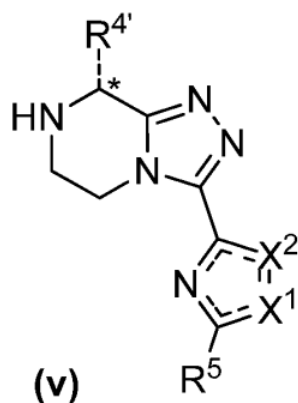
$\equiv$ representerer en enkelt- eller en dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 ; for å oppnå en forbindelse med formel (iii)



- 5 hvori PG, $R^{4'}$, $R^{5'}$, X^1 og X^2 er som definert ovenfor, $\ast$ står for (R)-enantiomeren eller for racematet og $\equiv$ representerer en enkelt- eller en dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 ;
- b) å avbeskytte forbindelse med formel (iii) med et egnet avbeskyttelsesmiddel for å gi forbindelse med formel (iv)

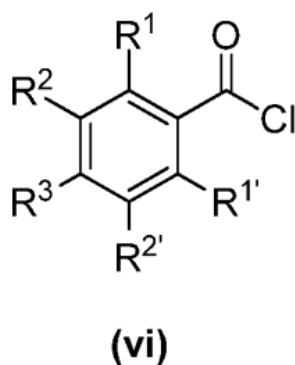


- 10 hvori $R^{4'}$, $R^{5'}$, X^1 og X^2 er som definert ovenfor, $\ast$ står for (R)-enantiomeren eller for racematet $\equiv$ og representerer en enkelt- eller dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 ;
- c) når $R^{5'}$ er H, å innføre en trifluormetyl- eller difluormetylgruppe ved direkte C-H-trifluor- eller difluormetylering, som fører til forbindelse med formel (v)

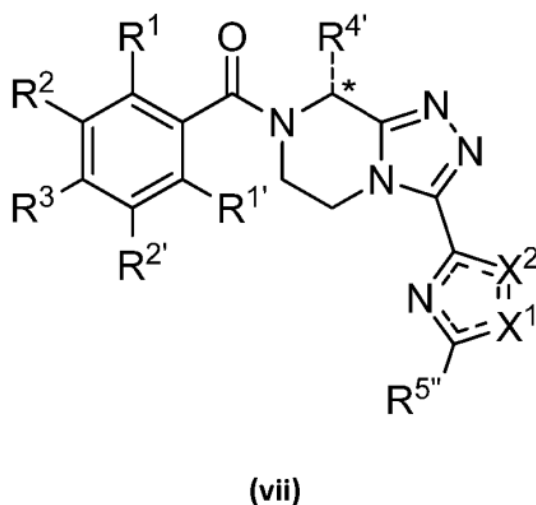


hvor $R^{4'}$, X^1 og X^2 er som defineret ovenfor og R^5 er trifluormetyl eller difluormetyl, * - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet og $\equiv$ repræsenterer en enkelt- eller en dobbeltbinding afhængig af X^1 og X^2 ;

- 5 d) N-acylerende forbindelse med formel (iv) hvor $R^{5'}$ ikke er H eller forbindelse med formel (v), med en forbindelse med formel (vi)



hvor R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ og R^3 er som defineret i krav 1;
som fører til forbindelse med formel (vii)



10

hvor R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{4'}$, X^1 og X^2 er som defineret ovenfor,

* - - står for (R)-enantiomeren eller for racematet,

$\equiv$ representerer en enkelt- eller dobbeltbinding avhengig av X^1 og X^2 ; og

$R^{5''}$ er R^5 som definert i krav 1 eller 1-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)etyl;

e) eventuelt videre å utføre én eller begge de to følgende trinnene e') og e''): e') når $R^{4'}$ er en reduserbar forløper for hydroksyetyl og følgelig en ytterligere forløper for etoksyetyl, et

5 reduksjonstrinn eventuelt etterfulgt av metyleterdannelse;

e'') når $R^{5''}$ er 1-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)etyl, et trinn med alkoholavbeskyttelse og etterfølgende fluorering for å danne 1-fluoretyl R^5 -gruppe; eller et trinn med

alkoholavbeskyttelse, etterfulgt av et oksidasjonstrinn og et etterfølgende fluoreringstrinn for å gi 1,1-difluoretyl- R^5 -gruppe;

10 for å gi forbindelse med formel I ifølge ett av kravene 1 til 14.