



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3093291 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

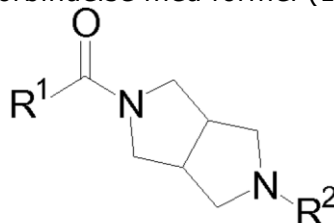
(21)	Translation Published	2019.08.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.08
(86)	European Application Nr.	16163733.5
(86)	European Filing Date	2010.10.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.16
(30)	Priority	2009.10.23, US, 254509 P
(84)	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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(62)	Divided application	EP2491038, 2010.10.21
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
(72)	Inventor	CHAI, Wenying, 4318 Corte Al Fresco, San Diego, CA 92130, USA LETAVIC, Michael, A., 4379 Mistral Place, San Diego, CA 92130, USA LY, Kiev, S., P.O. Box 927992, San Diego, CA 92192, USA PIPEL, Daniel, J., 12795 Via Cortina, Del Mar, CA 92014, USA RUDOLPH, Dale, A., 12721 Alondra Court, San Diego, CA 92128, USA STROTHER, Kathleen, C., 3429 Borreson Street, San Diego, CA 92117, USA SAVALL, Brad, M., 9512 Ronda Avenue, San Diego, CA 92123, USA SHAH, Chandravadan, R., 14213 Dalhouside Road, San Diego, CA 92129, USA SHIREMAN, Brock, T., 12625 Birchbrook Court, Poway, CA 92064, USA SOYODE-JOHNSON, Akinola, 8530 Costa Verde Blvd. 1409, San Diego, CA 92122, USA STOCKING, Emily, M., 310 Melrose Avenue, Encinitas, CA 92024, USA SWANSON, Devin, M., 3121 Morning Way, La Jolla, CA 92037, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

-
- | | | |
|------|-------------------|--|
| (54) | Title | DISUBSTITUTED OCTAHY - DROPYRROLO [3,4-C]PYRROLES AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS |
| (56) | References Cited: | WO-A2-2009/016286
WO-A2-2009/037394
WO-A1-2004/004733 |

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. Kjemisk enhet som er en forbindelse med formel (1):



Formel (I)

5 hvor:

R¹ er fenyl substituert eller usubstituert med ett eller to R^a-ledd og substituert i orto-posisjonen med R^b;

R^a er halo, C₁₋₄alkyl, eller C₁₋₄alkoksy;

10 R^b er triazol eller pyrimidin substituert eller usubstituert med halogen eller C₁₋₄alkyl;

R² er en 6-leddet heteroarylring som inneholder to nitrogenledd substituert med ett eller flere ledd valgt fra gruppen bestående av:

15 halogen, C₁₋₄alkyl, CD₃, D, C₁₋₄alkoksy, syklopropyl, morfolin-2-yl, CO₂C₁₋₄alkyl, CO₂H, CH₂OH, C(O)N(C₁₋₄alkyl)₂, CF₃, CN, OH, NO₂, N(C₁₋₄alkyl)₂, fenyl, furan-2-yl, tiofen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl og pyrrolidin-1-yl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (1).

2. Kjemisk enhet ifølge krav 1, hvor R¹ er (1-metyletyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl, 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 2-fluor-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 2-metyl-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 3-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 3-fluor-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl, 3-metoksy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl, 3-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 3-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenyl, 4-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 4-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 4-metoksy-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 4,5-dimetoksy-2-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl, 4,5-dimetoksy-2-[1,2,3]triazol-2-yl-fenyl, 5-klor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 5-fluor-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 5-jod-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 5-metoksy-2-2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl, 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl) fenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl, 2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)fenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)fenyl, 2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenyl, eller 4,5-difluor-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenyl).

3. Kjemisk enhet ifølge krav 1 eller 2, hvor R^2 er pyrimidin substituert med ett eller flere ledd uavhengig valgt fra gruppen bestående av -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -N(CH₃)₂, -D eller -CD₃.

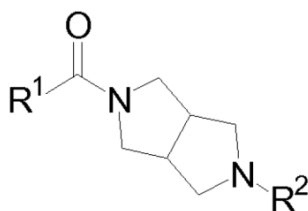
5 4. Kjemisk enhet ifølge krav 1 eller 2, hvori R^2 er 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-dimetoksypprimidin-2-yl, 4-fenylpyrimidin-2-yl, 4-furan-2-ylpyrimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoksypprimidin-2-yl, 4-tiofen-2-ylpyrimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksylat, 4-
10 (trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksylysyre, 5-nitro-pyrimidin-2-yl, 6-metylpyrimidin-4-karboksylysyre, N,N-dimetyl-4-(trifluormetyl)pyrimidin-5-karboksamid, N,N,6-trimetylpyrimidin-karboksamid, 6-metylpyrimidin-4-karbonitril, 4,6-bis (trifluormetyl)pyrimidin-2-yl, 6-metylpyrimidin-4-ol, 4-(furan-2-yl)-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-fluor-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-fluorpyrimidin-2-yl, 4-
15 metoksy-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-etyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-isopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-tertbutyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-cyklopropyl-6-metylpyrimidin-2-yl, 4-metyl-6-morfolin-4-ylpyrimidin-2-yl, 5-klor-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-klor-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-fluor-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-trifluormetylpyrimidin-2-yl, 4,6-
20 bis[(²H₃)metyl](²H)pyrimidin-2-yl eller 5-etyl-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl.

5. Kjemisk enhet ifølge krav 1 eller 2, hvori R^2 er 4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,5-dimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-dimetoksypprimidin-2-yl, 4-metylpyrimidin-2-yl, 4-metoksypprimidin-2-yl, N,N,6-trimetyl-pyrimidin-4-amin, 4-
25 (trifluormetyl)pyrimidin-2-yl, 4,5,6-trimetylpyrimidin-2-yl, 4,6-bis (trifluormetyl)pyrimidin-2-yl, 6-metylpyrimidin-4-ol, 5-fluor-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-fluorpyrimidin-2-yl, 4-metoksy-6-metylpyrimidin-2-yl, 5-klor-4-metylpyrimidin-2-yl, 5-klor-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-fluor-4,6-dimetylpyrimidin-2-yl, 5-trifluormetylpyrimidin-2-yl eller 4,6-bis[(²H₃)metyl](²H)pyrimidin-2-yl.

30

6. Farmasøytisk sammensetning for behandling av en sykdom, lidelse eller medisinske tilstander mediert av oreksin-aktivitet omfattende:

(a) en effektiv mengde av minst en kjemisk enhet med formel (I):



Formel (I)

hvor:

R^1 er fenyl substituert eller usubstituert med ett eller to R^a -ledd og substituert i orto-posisjonen med R^b ;

R^a er halo, C_{1-4} alkyl, eller C_{1-4} alkoksy;

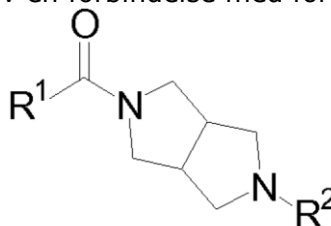
5 R^b er triazol eller pyrimidin substituert eller usubstituert med halogen eller C_{1-4} alkyl;

R^2 er en 6-leddet heteroarylring som inneholder to nitrogenledd substituert med ett eller flere ledd valgt fra gruppen bestående av:

10 halogen, C_{1-4} alkyl, CD_3 , D, C_{1-4} alkoksy, cyklopropyl, morfolin-2-yl, CO_2C_{1-4} alkyl, CO_2H , CH_2OH , $C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, CF_3 , CN, OH, NO_2 , $N(C_{1-4}alkyl)_2$, fenyl, furan-2-yl, tiofen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl og pyrrolidin-1-yl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (1); og (b) minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15 7. Minst en kjemisk enhet av en forbindelse med formel (1):



Formel (I)

hvor:

20 R^1 er fenyl substituert eller usubstituert med ett eller to R^a -ledd og substituert i orto-posisjonen med R^b ;

R^a er halo, C_{1-4} alkyl, eller C_{1-4} alkoksy;

R^b er triazol eller pyrimidin substituert eller usubstituert med halogen eller C_{1-4} alkyl;

25 R^2 er en 6-leddet heteroarylring som inneholder to nitrogenledd substituert med ett eller flere ledd valgt fra gruppen bestående av:

halogen, C_{1-4} alkyl, CD_3 , D, C_{1-4} alkoksy, cyklopropyl, morfolin-2-yl, CO_2C_{1-4} alkyl, CO_2H , CH_2OH , $C(O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, CF_3 , CN, OH, NO_2 , $N(C_{1-4}alkyl)_2$, fenyl, furan-2-yl, tiofen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl og pyrrolidin-1-yl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (I), og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ som lider av eller diagnostisert med en sykdom, lidelse eller medisinsk tilstand mediert av oreksin-reseptor-aktivitet.

35 8. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til anvendelse ifølge krav 7, hvor sykdommen, lidelsen eller den medisinske tilstanden

er en sove-våke-overgang-lidelse, søvnløshet, rastløse-bensyndrom, jetlag, forstyrret søvn, og søvnlidelser som er sekundære for nevrologiske lidelser.

9. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
5 anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen, lidelsen eller den medisinske tilstanden er søvnløshet.
10. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
10 anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen, lidelsen eller den medisinske tilstanden er søvnlidelser som er sekundære for depresjon.
11. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen, lidelsen eller den medisinske tilstanden er søvnlidelser som er sekundære for demens.
15
12. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen, lidelsen eller den medisinske tilstanden er søvnlidelser som er sekundære for Alzheimers sykdom.
- 20 13. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvor nevnte kjemiske enhet er [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-heksahydro-pyrrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-yl-fenyl)metanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 14. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvor nevnte kjemiske enhet er HCl-saltet av [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-heksahydro-pyrrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-yl-fenyl)metanon.
- 30 15. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvor nevnte kjemiske enhet er [5-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-heksahydro-pyrrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(2-fluor-6-[1,2,3]triazol-2-yl-fenyl)metanon.
- 35 16. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvor nevnte kjemiske enhet er 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-

yl)fenyl]karbonyl}oktahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Minst en kjemisk enhet og minst en farmasøytisk akseptabel eksipiens til
5 anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvor nevnte kjemiske enhet er 2-(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-yl)-5-{[4-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl]karbonyl}oktahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol.