



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3137168 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

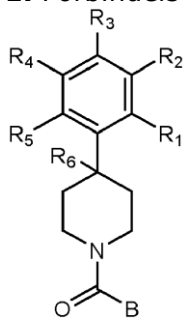
(45)	Translation Published	2022.05.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	15785329.2
(86)	European Filing Date	2015.04.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.08
(30)	Priority	2014.04.30, US, 201461986578 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
(73)	Proprietor	The Trustees of Columbia University in the City of New York, West 116th Street and Broadway, New York, NY 10027, USA
(72)	Inventor	PETRUKHIN, Konstantin, P.O.box 4813, New Windsor, NY 12553, USA ALLIKMETS, Rando, 200 Maple Road, Corwal On Hudson, NY 12520, USA JOHNSON, Graham, 3 Lakeside Drive, Sanbornton, NH 03269, USA CIOFFI, Christopher, c/o Albany Molecular Research Inc. 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, USA FREEMAN, Emily, c/o Albany Molecular Research, Inc. 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, USA CHEN, Ping, c/o Albany Molecular Research, Inc. 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, USA CONLON, Michael, c/o Albany Molecular Research, Inc. 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, USA ZHU, Lei, c/o Albany Molecular Research, Inc. 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED 4-PHENYLPYPERIDINES, THEIR PREPARATION AND USE
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/166037 WO-A1-2014/133182 US-A1- 2011 319 412 US-A1- 2006 199 837 US-A1- 2010 222 357 WO-A1-2014/152013

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/>

EP3137168

1

Patentkrav**1. Forbindelse med strukturen:**

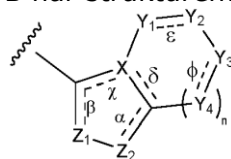
5 hvori

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 hver uavhengig er H, halogen, CF_3 eller C_1 - C_4 -alkyl,

hvori to eller flere av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 eller R_5 er annet enn H;

R_6 er H eller halogen; og

B har strukturen:



10

hvori

n er et heltall fra 0-1;

α , β , γ , δ , ϵ og ϕ hver uavhengig er fraværende eller til stede, og når de er til stede er hver en binding;

15

Z_1 er N;

Z_2 er N eller NR_7 ;

hvori R_7 er H, C_1 - C_4 -alkyl eller oksetan;

X er C eller N;

Y_1 , Y_2 , Y_3 og Y_4 hver uavhengig er CR_8 , CH_2 , N eller N-R_9 ,

20

hvori R_8 er H, halogen, OCH_3 , CN eller CF_3 ; og

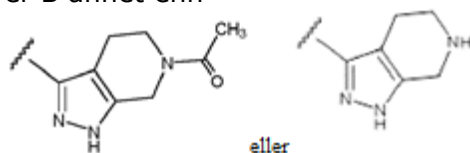
R_9 er H, CN, oksetan, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, $(\text{C}_1$ - C_4 -alkyl)(C_3 - C_6 -sykloalkyl), $(\text{C}_1$ - C_6 alkyl)- OCH_3 , $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyl)- CF_3 , $\text{C}(\text{O})$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $\text{C}(\text{O})_2$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $\text{C}(\text{O})$ - NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $\text{C}(\text{O})$ -(C_6 -aryl), - $\text{C}(\text{O})$ -(C_6 -heteroaryl), $\text{C}(\text{O})$ -pyrrolidin, $\text{C}(\text{O})$ -piperidin, $\text{C}(\text{O})$ -piperazin, $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyl)- CO_2H , $(\text{C}_1$ - C_6 -alkyl)- CO_2 (C_1 - C_6 -alkyl) eller SO_2 -(C_1 - C_6 -alkyl),

25

EP3137168

2

hvor R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er F, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er H, R_2 er CF_3 , R_3 er H, R_4 er CF_3 , og R_5 er H, eller
 R_1 er Cl, R_2 er H, R_3 er H, R_4 er F, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er F, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er F, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er Cl, R_2 er F, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er H,
 er B annet enn

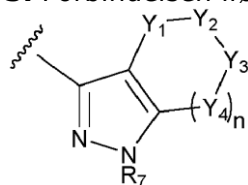


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor

R_1 er CF_3 , R_2 er F, R_3 er F, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er F, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er F, R_3 er H, R_4 er F, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er F, R_4 er F, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er F, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er F, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er H, R_3 er H, R_4 er Cl, og R_5 er H, eller
 R_1 er CF_3 , R_2 er Cl, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er H, eller
 R_1 er H, R_2 er CF_3 , R_3 er H, R_4 er CF_3 , og R_5 er H, eller
 R_1 er Cl, R_2 er H, R_3 er H, R_4 er F, og R_5 er H, eller
 R_1 er Cl, R_2 er F, R_3 er H, R_4 er H, og R_5 er H.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor B har strukturen:



hvor

n er 0;

R_7 er H, C₁-C₄-alkyl eller oksetan;

EP3137168

3

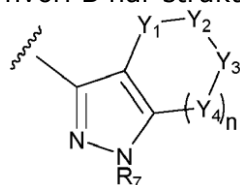
Y_1 og Y_3 hver er CH_2 ; og

Y_2 er $N-R_9$,

hvor

R_9 er H, CN, oksetan, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, $(C_1$ - C_4 -alkyl)(C_3 - C_6 -sykloalkyl), $(C_1$ - C_6 -alkyl)- OCH_3 , $(C_1$ - C_6 -alkyl)- CF_3 , $C(O)$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)_2$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)$ -(C_6 -aryl), $C(O)$ -(C_6 -heteroaryl), $C(O)$ -pyrrolidin, $C(O)$ -piperidin, $C(O)$ -piperazin, $(C_1$ - C_6 -alkyl)- CO_2H , $(C_1$ - C_6 -alkyl)- $CO_2(C_1$ - C_6 -alkyl) eller SO_2 -(C_1 - C_6 -alkyl); eller

hvor B har strukturen:



hvor

n er 1;

R_7 er H, C_1 - C_4 -alkyl eller oksetan;

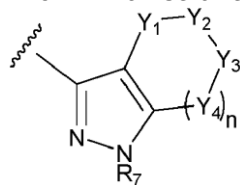
Y_1 , Y_2 og Y_4 hver er CH_2 ; og

Y_3 er $N-R_9$,

hvor

R_9 er H, CN, oksetan, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, $(C_1$ - C_4 -alkyl)(C_3 - C_6 -sykloalkyl), $(C_1$ - C_6 -alkyl)- OCH_3 , $(C_1$ - C_6 -alkyl)- CF_3 , $C(O)$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)_2$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ -(C_1 - C_6 -alkyl), $C(O)$ -(C_6 -aryl), $C(O)$ -(C_6 -heteroaryl), $C(O)$ -pyrrolidin, $C(O)$ -piperidin, $C(O)$ -piperazin, $(C_1$ - C_6 -alkyl)- CO_2H , $(C_1$ - C_6 -alkyl)- $CO_2(C_1$ - C_6 -alkyl) eller SO_2 -(C_1 - C_6 -alkyl); eller

hvor B har strukturen:



hvor

n er 1;

R_7 er H, C_1 - C_4 -alkyl eller oksetan;

Y_1 , Y_3 og Y_4 hver er CH_2 ; og

EP3137168

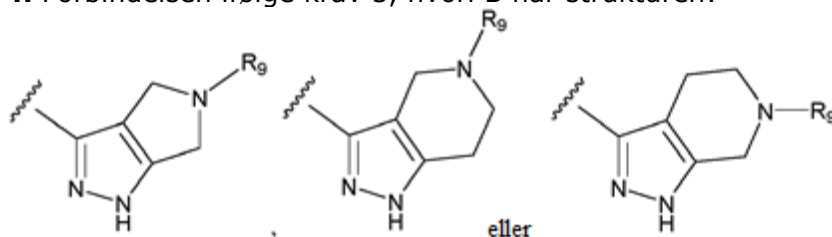
4

Y_2 er N- R_9 ,

hvor

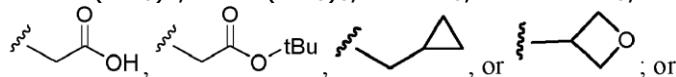
R_9 er H, CN, oksetan, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl, (C₁-C₄-alkyl)(C₃-C₆-sykloalkyl), (C₁-C₆-alkyl)-OCH₃, (C₁-C₆-alkyl)-CF₃, C(O)-(C₁-C₆-alkyl), C(O)₂-(C₁-C₆-alkyl), C(O)-NH₂, C(O)NH-(C₁-C₆-alkyl), C(O)-(C₆-aryl), C(O)-(C₆-heteroaryl), C(O)-pyrrolidin, C(O)-piperidin, C(O)-piperazin, (C₁-C₆-alkyl)-CO₂H, (C₁-C₆-alkyl)-CO₂(C₁-C₆-alkyl) eller SO₂-(C₁-C₆-alkyl).

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvor B har strukturen:

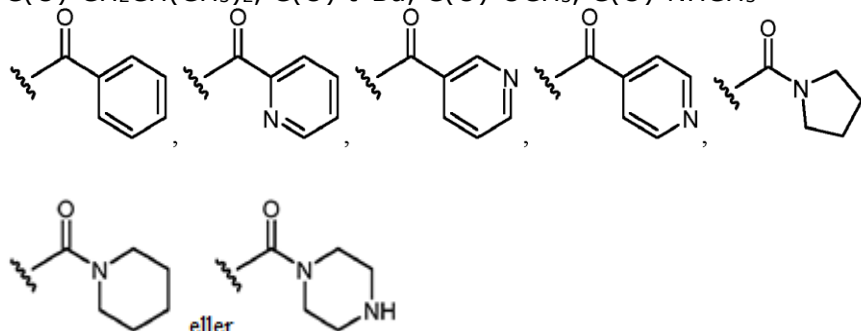


5. Forbindelsen ifølge krav 4,

hvor R_9 er H, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, *t*-Bu, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂C(CH₃)₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃,



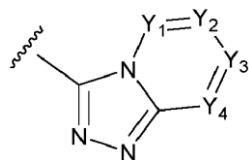
hvor R_9 er SO₂-CH₃, C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃, C(O)-CH(CH₃)₂, C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, C(O)-*t*-Bu, C(O)-OCH₃, C(O)-NHCH₃



6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor B har strukturen:

EP3137168

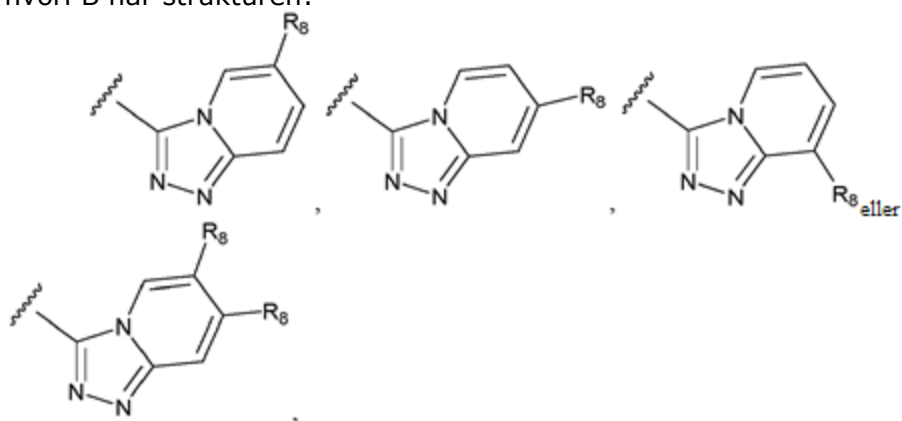
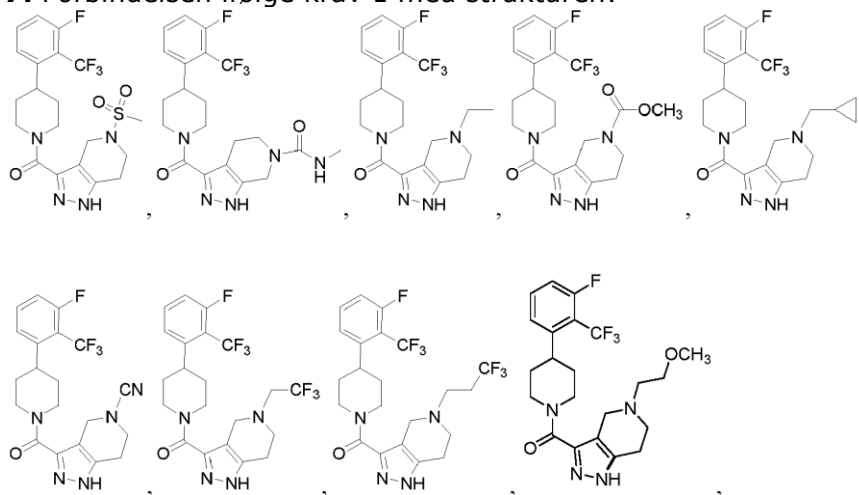
5



hvori

Y₁, Y₂, Y₃ og Y₄ hver uavhengig er CR₈ eller N,hvori hver R₈ uavhengig er H, halogen, OCH₃, CN eller CF₃; eller

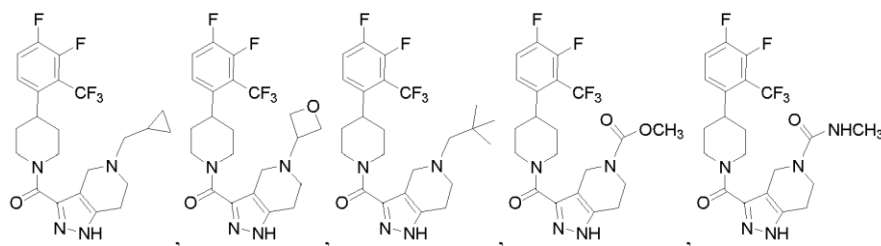
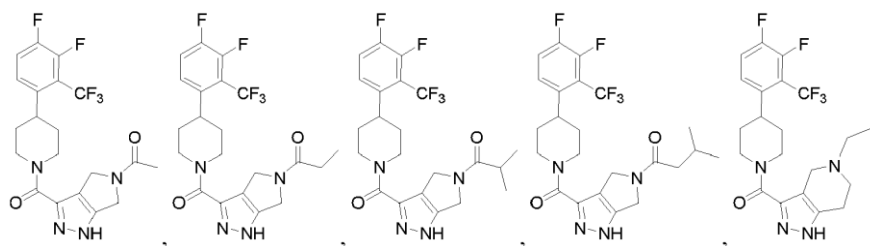
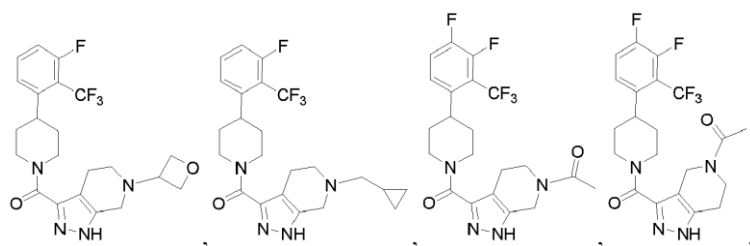
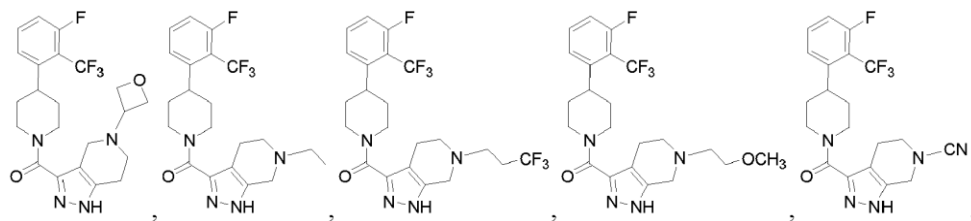
5 hvori B har strukturen:

hvori hver R₈ uavhengig er H, halogen, OCH₃, CN eller CF₃.**7. Forbindelsen ifølge krav 1 med strukturen:**

10

EP3137168

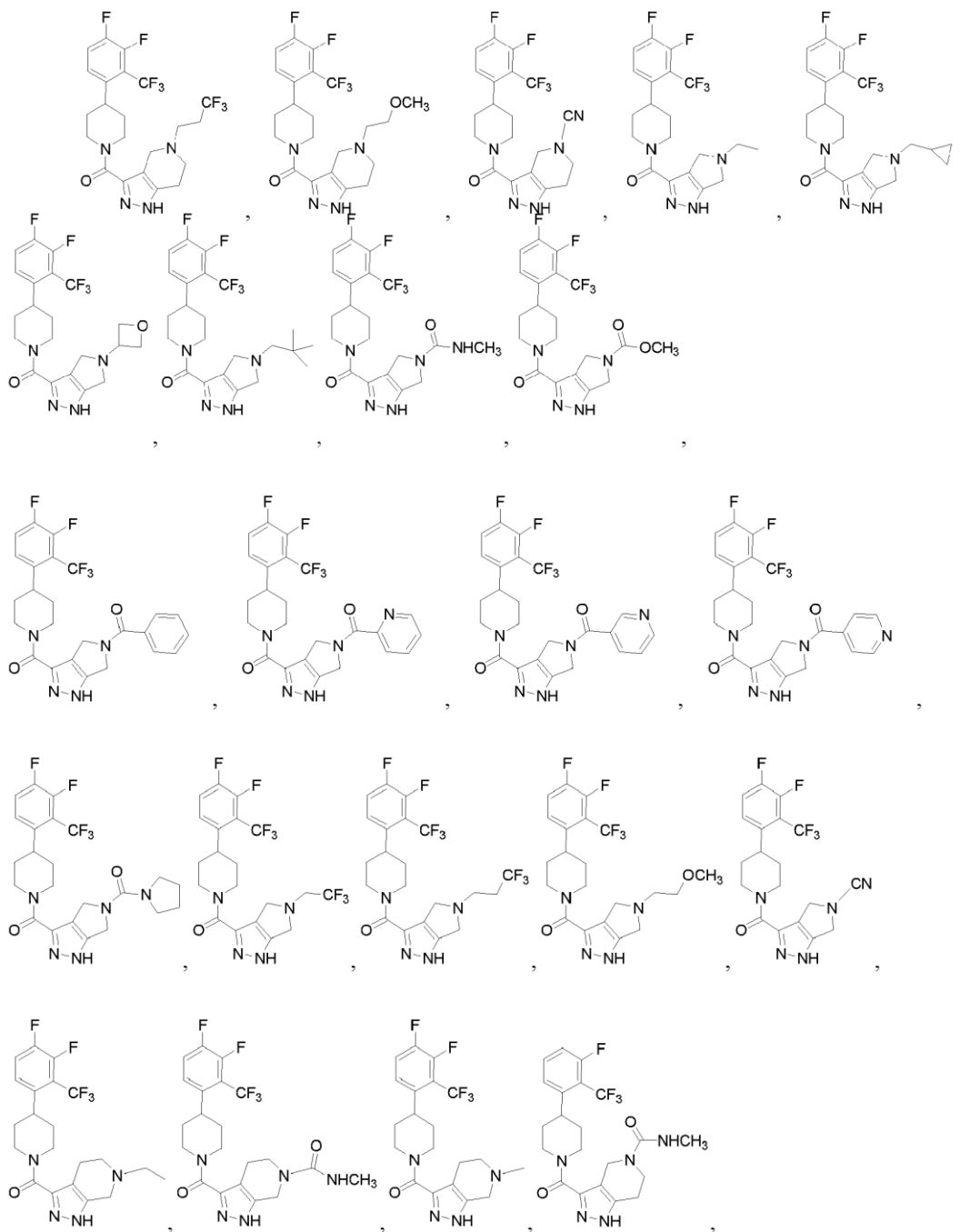
6



5

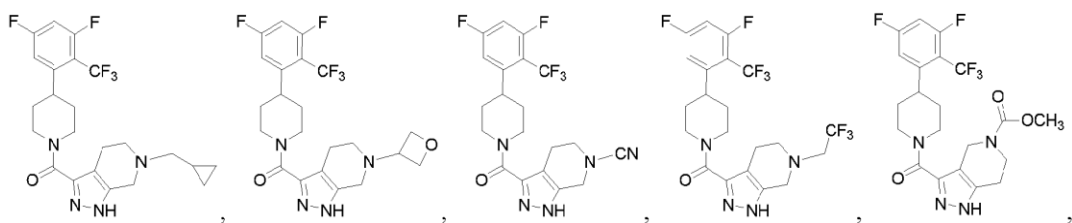
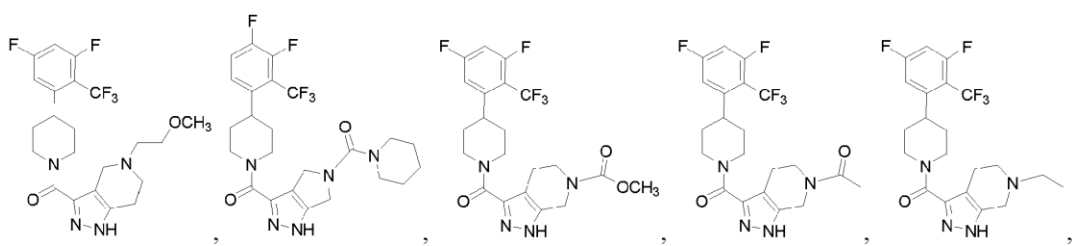
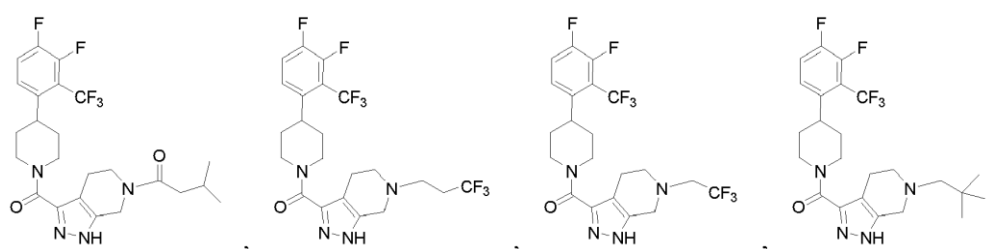
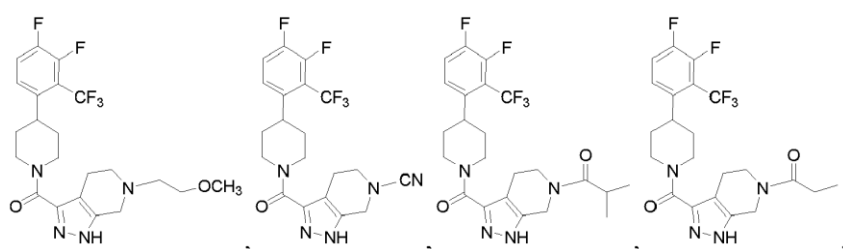
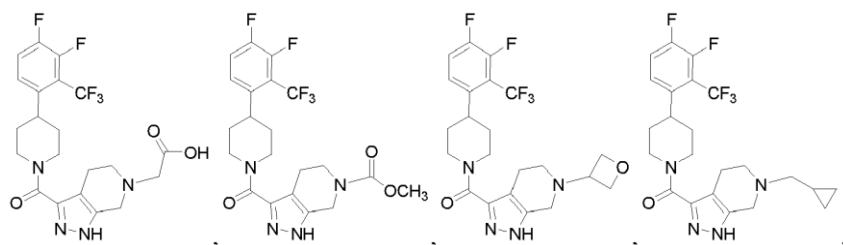
EP3137168

7



EP3137168

8

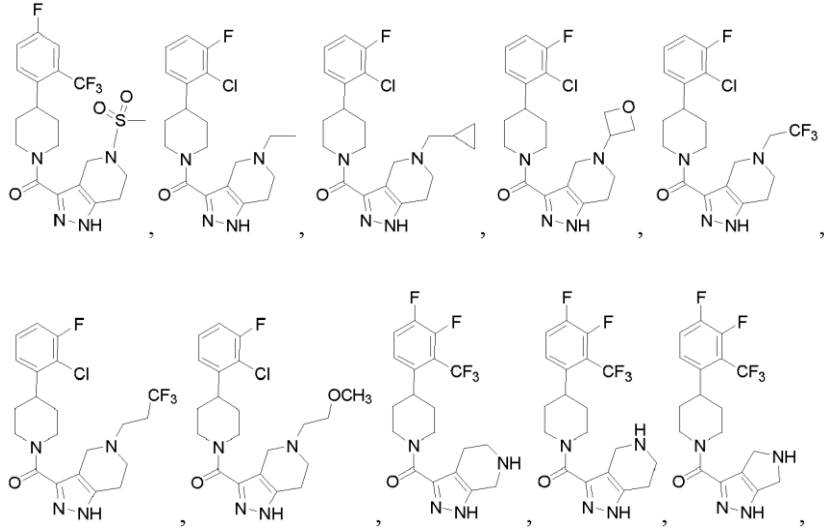
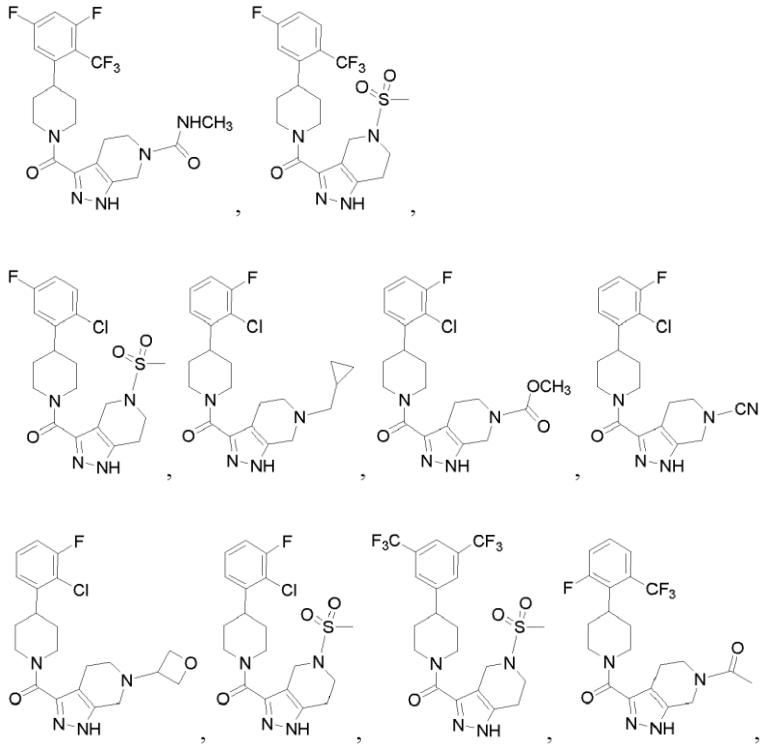


5

10

EP3137168

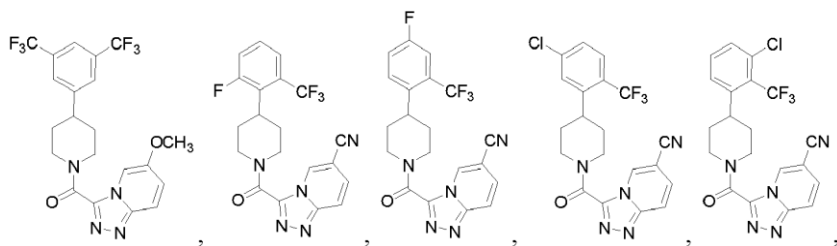
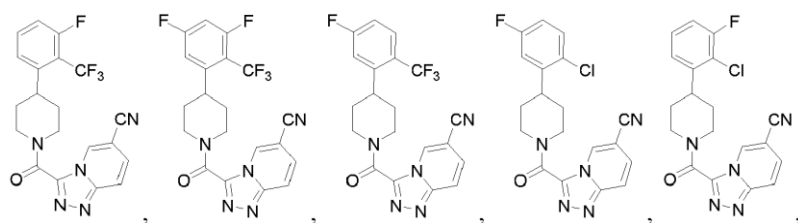
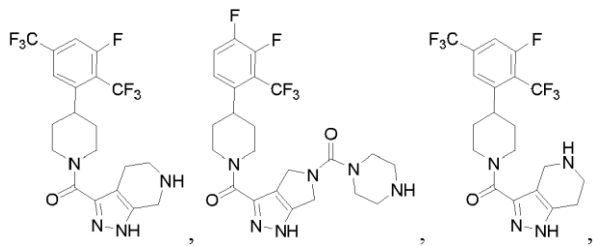
9



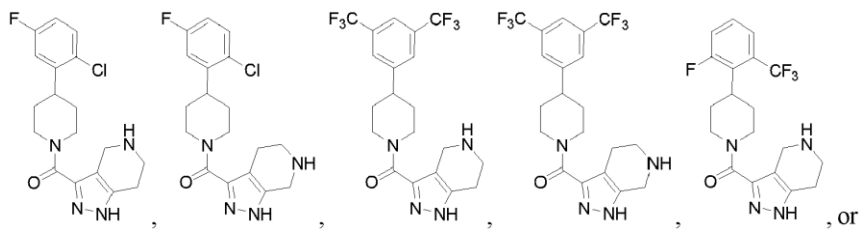
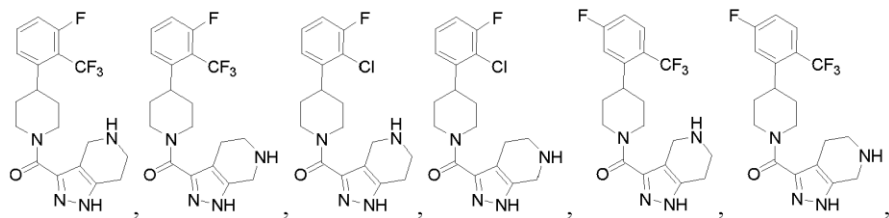
10

EP3137168

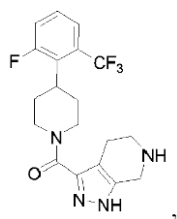
10



5



10



EP3137168

11

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller sammensetningen ifølge krav 8 for anvendelse i behandling av en sykdom **karakterisert ved** for høy lipofuscin-akkumulering i retina hos et individ som er rammet av dette.

10

10. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori sykdommen er ytterligere **karakterisert ved** bisretinoid-medierte makuladegenerering, hvori bisretinoidet er A2E, isoA2E, A2-DHP-PE eller atRAL di-PE.

15

11. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvori sykdommen **karakterisert ved** for høy lipofuscin-akkumulering i retina er aldersrelatert makuladegenerering, tørr (atropisk) aldersrelatert makuladegenerering, Stargardts sykdom, Bests sykdom, vitelliform makulopati hos voksne eller Stargardt-lignende makulær dystrofi.

20

12. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvori individet er et pattedyr.

25

13. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori forbindelsen eller sammensetningen administreres til pattedyret intravenøst, intravitrealt eller oralt.

30

14. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori forbindelsen eller sammensetningen administreres oralt.

15. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori forbindelsen eller sammensetningen administreres som oral dose i form av en kapsel eller tablett.