



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3247707 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 407/02 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/02 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.08.28

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.05.31

(86) European Application Nr. 16702652.5

(86) European Filing Date 2016.01.21

(87) The European Application's Publication Date 2017.11.29

(30) Priority 2015.01.22, US, 201562106571 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

(73) Proprietor MyoKardia, Inc., 1000 Sierra Point Parkway, Brisbane, CA 94005, USA

(72) Inventor OSLOB, Johan, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
AUBELE, Danielle, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
KIM, Jae, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
MCDOWELL, Robert, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
SONG, Yonghong, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
SRAN, Arvinder, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA
ZHONG, Min, 1000 Sierra Point Parkway Brisbane, California 94005, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

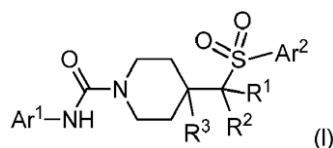
(54) Title **4-METHYLSULFONYL-SUBSTITUTED PIPERIDINE UREA COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF CARDIAC DISORDERS SUCH AS DILATED CARDIOMYOPATHY (DCM)**

(56) References Cited: EP-A1- 2 500 345
US-A1- 2010 113 377
US-A1- 2005 250 789
WO-A2-2009/011850

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 som har formel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

Ar¹ er et 5- til 6-leddet heteroaryl som har minst ett nitrogenatomringmedlem; og som eventuelt substitueres med fra 1–3 R^a;

Ar² er et 5- til 10-leddet aryl eller heteroaryl, som eventuelt substitueres med fra 1–5 R^b;

R¹ og R² er hver uavhengig et medlem valgt fra gruppen som består av H, F, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄deuteroalkyl og C₁-C₄halogenalkyl; eller eventuelt kan R¹ og R² kombineres for å danne en C₃- til C₅karbosyklisk ring, som eventuelt substitueres med ett eller to F;

R³ er et medlem valgt fra gruppen som består av H, F, OH og C₁-C₄alkyl;

hver R^a velges uavhengig fra gruppen som består av halogen, CN, hydroksyl, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄hydroksyalkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-C₄halogenalkoksy, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} og -CONR^{a1}R^{a2}, hvori hver R^{a1} og R^{a2} uavhengig velges fra gruppen som består av H og C₁-C₄alkyl, eller eventuelt R^{a1} og R^{a2} når festet til et nitrogenatom kombineres for å danne en 4- til 6-leddet ring; eller eventuelt to R^a-substituenter på tilstøtende ringmedlemmer kombineres for å danne en 5- eller 6-leddet ring som har 0, 1 eller 2 ringmedlemmer valgt fra O, N og S; og

hver R^b velges uavhengig fra gruppen som består av halogen, CN, hydroksyl, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄alkoksy, C₁-C₄halogenalkoxy, C₃-C₆sykloalkyl, -NR^{b1}R^{b2}, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, -CONR^{b1}R^{b2}, og et 5- eller 6-leddet heteroaryl, som eventuelt substitueres med C₁-C₄alkyl, og hvori hver R^{b1} og R^{b2} uavhengig velges fra gruppen som består av H og C₁-C₄alkyl eller eventuelt R^{b1} og R^{b2} når festet til et nitrogenatom kombineres for å danne en 4- til 6-leddet ring; eller eventuelt, to R^b-substituenter på tilstøtende ringmedlemmer kombineres for å danne en 5- eller 6-leddet ring som har 0, 1 eller 2 ringmedlemmer valgt fra O, N og S.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

hvori Ar¹ velges fra gruppen som består av pyridyl, pyridazinyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, isotiazolyl og tiazolyl, som hver eventuelt substitueres med fra 1 til 2 R^a;

eller hvori Ar^2 velges fra gruppen som består av fenyl, pyridyl og pyrazolyl, som hver eventuelt substitueres med fra 1 til 3 R^b ;
eller hvori R^1 velges fra gruppen som består av H, F og CH_3 ;
eller hvori R^2 velges fra gruppen som består av H, F og CH_3 ;
eller hvori R^1 og R^2 tatt sammen med karbonatomet som hver er festet til danner en syklopropan- eller syklobutanring;
eller hvori R^1 og R^2 ikke er like og minst én av R^1 og R^2 velges fra gruppen som består av F og CH_3 ;
eller hvori R^3 er H eller F;
eller hvori Ar^1 er 4-pyridinyl og Ar^2 er fenyl, eventuelt substituert med fra 1 til 3 R^b .

3. Forbindelse ifølge krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^b velges fra gruppen som består av halogen, CN, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogenalkyl, C_1 - C_4 alkoksy og C_1 - C_4 halogenalkoksy.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori karbonatomet som bærer R^1 og R^2 har en stereokjemisk R-konfigurasjon.

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

hvor R^3 er H, og hver av R^1 og R^2 er F,
eller hvori R^3 er H, og hver av R^1 og R^2 er CH_3 ,
eller hvori R^3 er H, R^1 er CH_3 og R^2 er F.

6. Forbindelse ifølge krav 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori karbonatomet som bærer R^1 og R^2 har en stereokjemisk R-konfigurasjon.

7. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Ar^1 er 4-pyridazinyl og Ar^2 er fenyl, eventuelt substituert med fra 1 til 3 R^b .

8. Forbindelse ifølge krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

hvor R^3 er H, og hver av R^1 og R^2 er F,
eller hvori R^3 er H, og hver av R^1 og R^2 er CH_3 ,
eller hvori R^3 er H, R^1 er CH_3 og R^2 er F;

eventuelt hvori karbonatomet som bærer R^1 og R^2 har en stereokjemisk R-konfigurasjon.

9. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori Ar¹ velges fra gruppen som består av 1,2,3-tiadiazol-5-yl, isotiazol-5-yl og tiazol-5-yl, som hver eventuelt substitueres med én R³.

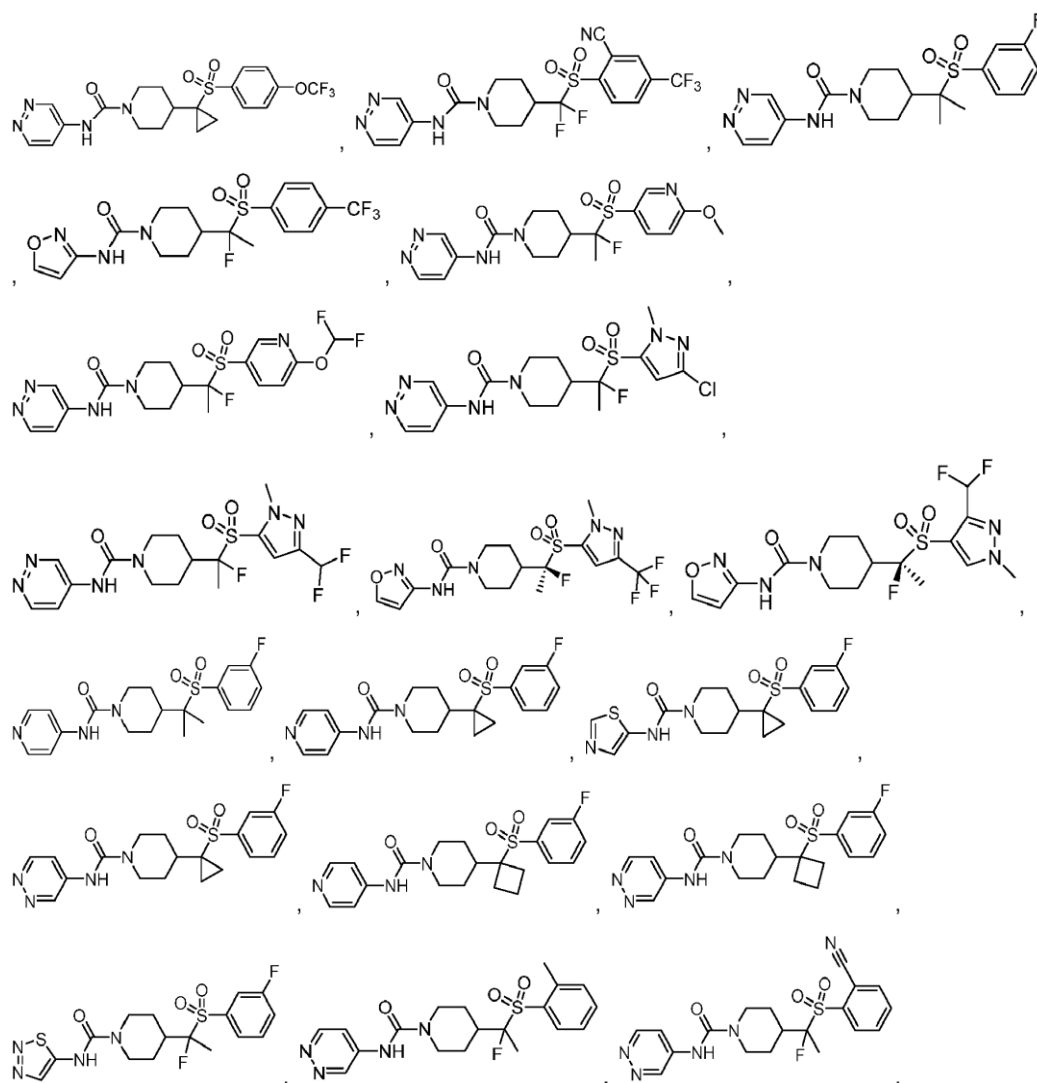
10. Forbindelse ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R³ er H, og hver av R¹ og R² er F,

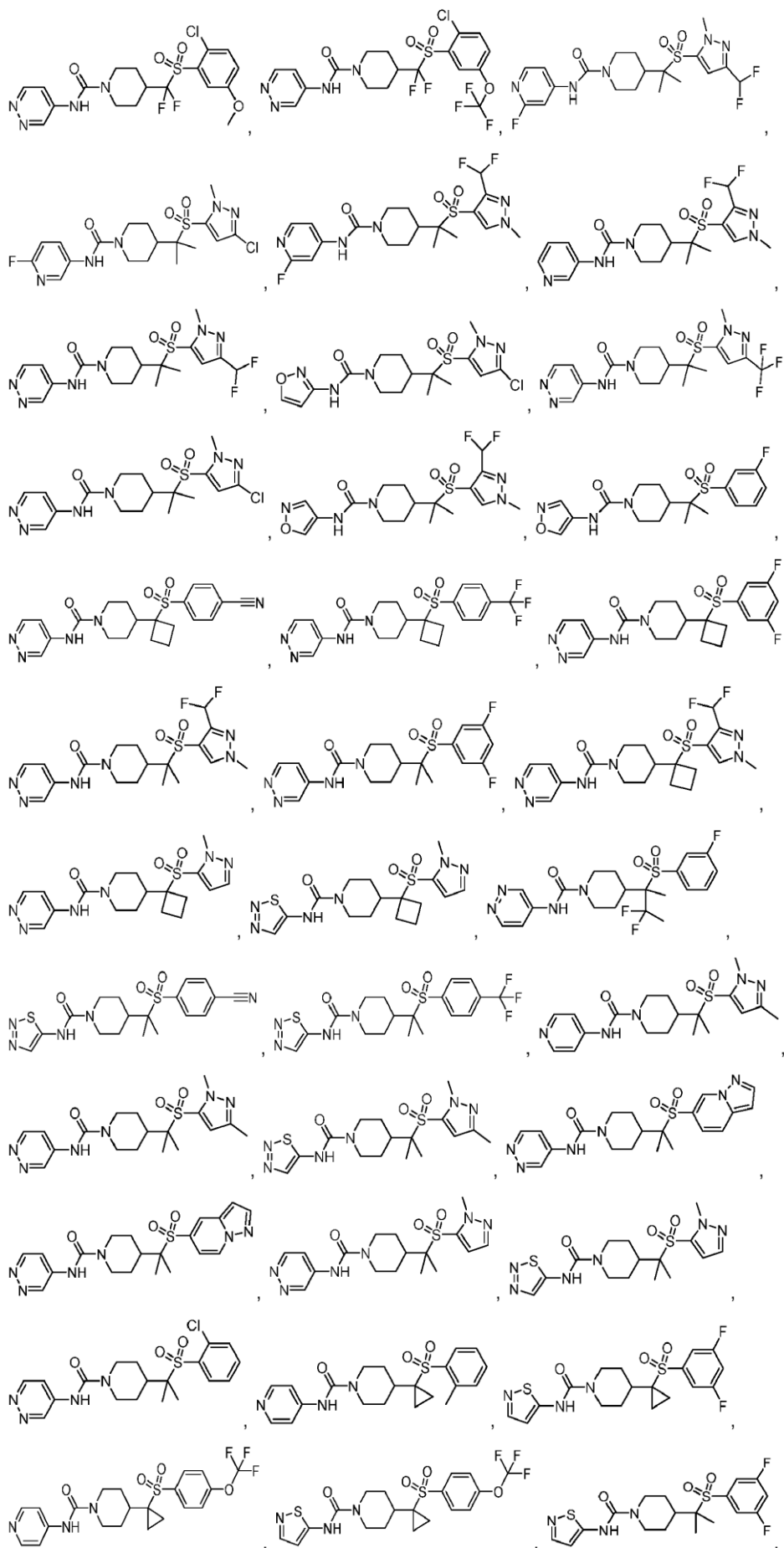
eller hvori R³ er H, og hver av R¹ og R² er CH₃,

eller hvori R³ er H, R¹ er CH₃ og R² er F.

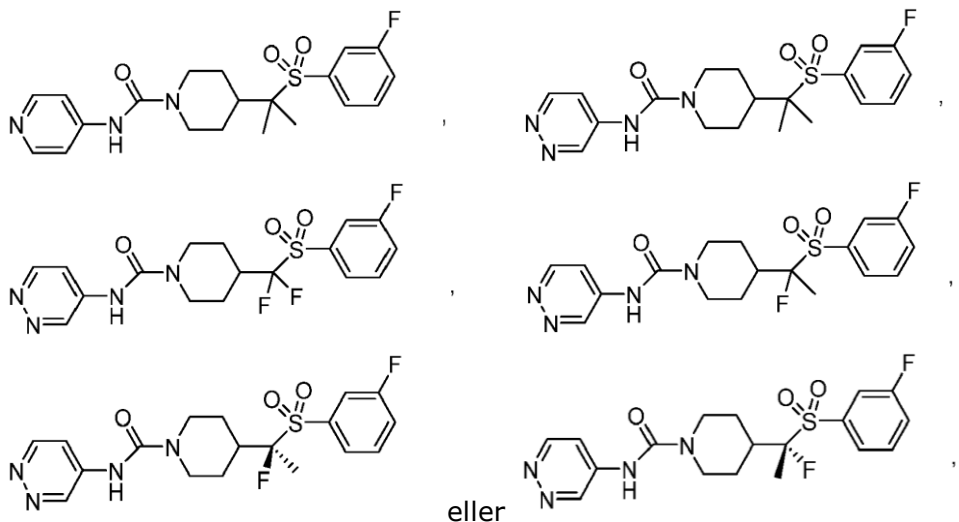
11. Forbindelse ifølge krav 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori karbonatomet som bærer R¹ og R² har en stereokjemisk R-konfigurasjon.

12. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

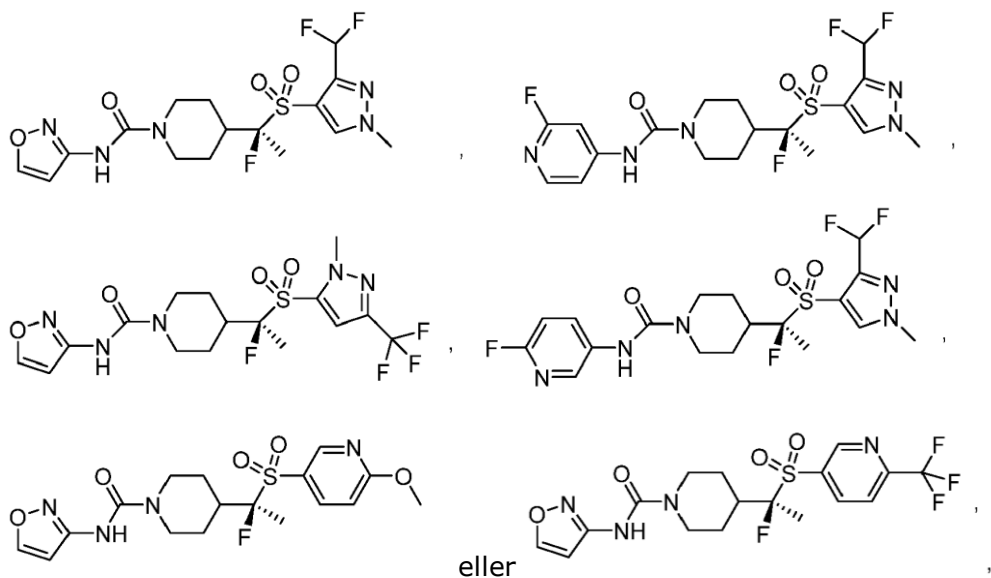




13. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

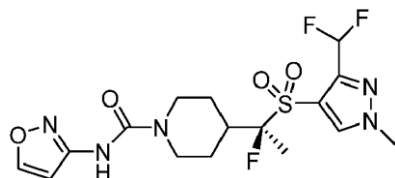


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
eller hvori forbindelsen er



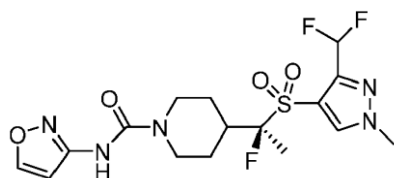
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formel:



16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 14 eller en forbindelse ifølge krav 15, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

18. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14 eller en forbindelse ifølge krav 15:

for anvendelse for behandling av dilatert kardiomyopati (DCM) eller en hjertelidelse som har et patofysiologisk trekk av DCM, slik som lidelser med systolisk dysfunksjon eller en reduksjon i systolisk reserve, eller

for anvendelse for behandling av en sykdom eller lidelse valgt fra gruppen som består av systolisk dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, HFrEF, HFpEF, kronisk hjertesvikt og akutt hjertesvikt.

19. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14 eller en forbindelse ifølge krav 15, for anvendelse for behandling av en sykdom eller lidelse karakterisert av venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller redusert treningskapasitet som følge av systolisk dysfunksjon; i forbindelse med terapier rettet mot å behandle hjertesvikt.

20. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14 eller en forbindelse ifølge krav 15, for anvendelse for å behandle dilatert kardiomyopati (DCM) eller en hjertelidelse som har et patofysiologisk trekk assosiert med DCM, i kombinasjon med terapier som forsinker utviklingen av hjertesvikt ved å nedregulere nevrohormonell stimulering av hjertet og forsøk på å forhindre kardial remodellering (f.eks. ACE-inhibitorer, angiotensinreseptorblokkere (ARB-er), β -blokkere, aldosteronreseptorantagonister eller nevralt endopeptidaseinhibitorer); terapier som forbedrer hjertefunksjon ved å stimulere hjertekontraktilitet (f.eks. positive inotrope midler, slik som den β -adrenerge agonisten dobutamin eller fosfodiesteraseinhibitoren milrinon); og/eller terapier som reduserer kardial forhåndsbelastning (f.eks. diuretika, slik

som furosemid) eller etterbelastning (vasodilatorer av enhver klasse, inkludert men ikke begrenset til, kalsiumkanalblokkere, fosfodiesteraseinhibitorer, endotelinreseptorantagonister, renininhibitorer eller myosinmodulatorer i glattmuskel).

21. Forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 20, hvori forbindelsen, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, administreres i kombinasjon med en betablokker.

22. Forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 14 eller forbindelsen ifølge krav 15 for anvendelse for behandling av dilatert kardiomyopati (DCM), eller en hjertelidelse som har et patofysiologisk trekk av DCM, slik som lidelser med systolisk dysfunksjon eller en reduksjon i systolisk reserve.

23. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 14 eller forbindelsen ifølge krav 15 for anvendelse for behandling av systolisk dysfunksjon eller HFrEF.