



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3250563 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

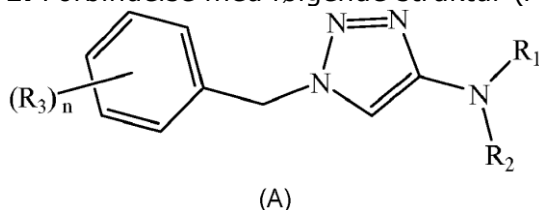
(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.12
(86)	European Application Nr.	16703250.7
(86)	European Filing Date	2016.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.12.06
(30)	Priority	2015.01.30, US, 201562110415 P 2015.11.24, US, 201562259314 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	NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC., 12780 El Camino Real, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	WILLIAMS, John, P., 1262 Kettner Boulevard, no. 1401, San Diego, California 92101, USA SLEE, Deborah, 2258 Montgomery Avenue, Cardiff, California 92007, USA MOORJANI, Manisha, 8389 Reagan Glen, San Diego, California 92127, USA ASHWEEK, Neil, J., 1802 Craigmere Avenue, Escondido, California 92027, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED TRIAZOLES AND METHODS RELATING THERETO
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/060053 EP-A1- 2 752 411

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/>

[EP3250563]

1

Patentkrav**1. Forbindelse med følgende struktur (A):**

5 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R_1 er H eller C_{1-4} -alkyl;

R_2 er C_{1-4} alkyl, $-C(=O)OR_4$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkandiyl- NH_2 , $-C(=O)NR_5R_5$ eller $-C(=O)R_6$, hvori C_{1-6} alkandiylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra -
 10 $NH-C(=NH)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, fenyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, 4-hydroksy-fenyl, imidazolyl, sykloheksyl og indolyl;
 eller R_1 og R_2 tatt sammen med N-et til hvilket de er festet, danner en 5-6-leddet ikke-aromatisk heterosyklus hvori den 5-6-leddede ikke-aromatiske heterosyklusen kan substitueres med 0-3 R_4 ;
 15 R_3 ved hver forekomst er Cl, F, C_{1-4} alkyl, $-OC_{1-4}$ alkyl eller trifluormetyl;
 R_4 ved hver forekomst er C_{1-4} alkyl;
 R_5 ved hver forekomst uavhengig er H eller C_{1-4} alkyl;
 R_6 er C_{1-4} alkyl, 5-6-leddet ikke-aromatisk heterosyklus eller 5-6-leddet heterosyklus C_{1-4} alkyl hvori 5-6-leddet heterosyklus C_{1-4} alkyl eventuelt er
 20 substituert med OH, Cl, F, C_{1-4} -alkyl, $-OC_{1-4}$ -alkyl eller trifluormetyl; og
 n er 0-3; foretrukket hvori n er 1 eller n er 2.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 er H.

25

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 er C_{1-4} alkyl.

[EP3250563]

2

4. Forbindelsen ifølge krav 1, eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_2 er C_{1-4} alkyl, $-C(=O)OR_4$, $-C(=O)NR_5R_5$ eller $-C(=O)R_6$.

5 **5.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_2 er $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkandiyl- NH_2 , hvori C_{1-6} alkandiylet eventuelt er substituert med en gruppe valgt fra $-NH-C(=NH)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, fenyl, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, 4-hydroksy-fenyl, sykloheksyl, imidazolyl og indolyl.

10

6. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 og R_2 begge er C_{1-4} alkyl.

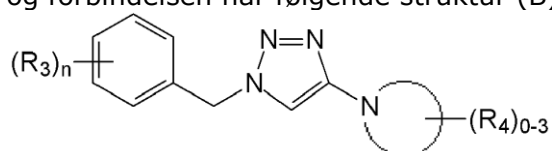
15

7. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 R_3 er Cl, F eller trifluormetyl; eller
 R_3 er C_{1-4} alkyl eller $-OC_{1-4}$ alkyl.

20

8. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori $n = 1$ eller 2, og R_3 er F.

9. Forbindelsen ifølge krav 1 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R_1 og R_2 er tatt sammen for å danne en heterosyklus, og forbindelsen har følgende struktur (B):



25

(B).

10. Forbindelsen ifølge krav 9 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 n er 1, og R_3 er foretrukket F; eller

[EP3250563]

3

n er 2, og R₃ er ved hver forekomst foretrukket F.

11. Forbindelsen ifølge krav 9 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R₃ er C₁₋₄alkyl, -OC₁₋₄alkyl, trifluormetyl eller Cl.

5

12. Forbindelsen ifølge krav 9 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

heterosyklusen dannet av R₁ og R₂ tatt sammen er piperidin; eller

heterosyklusen dannet av R₁ og R₂ tatt sammen er morfolin; eller

10 heterosyklusen dannet av R₁ og R₂ tatt sammen er piperazin, oksazolidin eller pyrrolidin.

13. Forbindelsen ifølge krav 9 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R₄ er metyl eller etyl.

15

14. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er én av følgende forbindelser eller et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

(2S)-2-amino-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-3-fenylpropanamid;

20

(2R)-2-amino-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-3-fenylpropanamid;

(3S)-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin-3-karboksamid;

25

(3R)-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin-3-karboksamid;

(2R)-2-amino-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-3-metoksypropanamid;

(2R)-2-amino-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-3-hydroksypropanamid;

30

N-[1-(2,6-difluor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-3-pyridin-3-yl-propionamid;

3-(3-klorfenyl)-N-{1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}propanamid;

(2S)-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-(2-oksopyrrolidin-1-yl)butanamid;

[EP3250563]

4

[1-(2,6-difluor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-dimetyl-amin;
 [1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-dimetyl-amin;
 4-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin;
 1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol;
 5 1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-N-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-amin;
 1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-N-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-amin;
 2-({1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}amino)etan-1-ol;
 1-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}pyrrolidin-2-on; eller
 3-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-1,3-oksazolidin-2-on; eller
 10 1-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}imidazolidin-2-on.

15. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er én av følgende forbindelser eller et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

(2S)-2-amino-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-3-
 15 fenylpropanamid;
 (3R)-N-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin-3-
 karboksamid;
 [1-(2,6-difluor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-dimetyl-amin;
 4-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin; eller
 20 1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol.

16. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er [1-(2,6-difluor-benzyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-dimetylamin.

17. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er 4-{1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}morfolin.

18. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer eller tynner.

[EP3250563]

5

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en nevrologisk lidelse.

5

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller en stereoisomer, et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av essensiell tremor, epilepsi, status epilepticus eller eksponering for nervegass, foretrukket essensiell tremor.

10