



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3272750 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.03
(86)	European Application Nr.	16765061.3
(86)	European Filing Date	2016.03.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.24
(30)	Priority	2015.03.17, JP, 2015054079
(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	Nippon Chemiphar Co., Ltd., 2-2-3, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0032, Japan
(72)	Inventor	NAGASE, Hiroshi, c/o IIIS Building1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shilbaraki 305-8575, Japan FUJII, Hideaki, c/o SCHOOL JURIDICAL PERSON KITASATO INSTITUTE9-1 Shirokane 5-chomeMinato-ku, Tokyo 108-8641, Japan SAITOH, Akiyoshi, c/o National Center of Neurology and Psychiatry1-1 Ogawahigashi-cho4-chome, Kodaira-shiTokyo 187-8551, Japan NAKATA, Eriko, c/o Nippon Chemiphar Co. Ltd.Discovery Research Laboratories1- 22 Hikokawado, Misato-shiSaitama 341-0005, Japan HIROSE, Masaaki, c/o Nippon Chemiphar Co. Ltd.Discovery Research Laboratories1-22 Hikokawado, Misato-shiSaitama 341-0005, Japan OOI, Isao, c/o Nippon Chemiphar Co. Ltd.Discovery Research Laboratories1-22 Hikokawado, Misato-shiSaitama 341-0005, Japan HAYASHIDA, Kohei, c/o Nippon Chemiphar Co. Ltd.Discovery Research Laboratories1-22 Hikokawado, Misato-shiSaitama 341-0005, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **MORPHINAN DERIVATIVE**

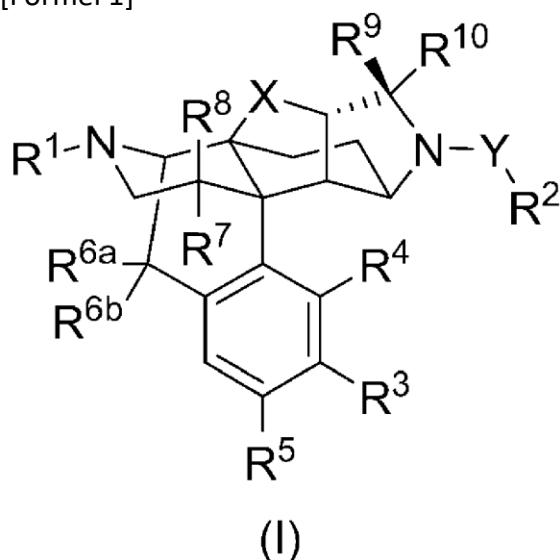
(56) References
Cited: WO-A1-2013/035833, WO-A1-2014/136305, WO-A1-2014/021273

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 representert ved den følgende generelle formelen (I):

[Formel 1]



- 5 (hvor R^1 representerer hydrogen; C_{1-10} -alkyl; C_{6-10} -aryl; C_{2-6} -alkenyl; syklealkylalkyl, der syklealkylenheten har 3 til 6 karbonatomer, og alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer; aralkyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer; C_{3-6} -syklealkyl; eller heteroarylalkyl, der heteroarylenheten inneholder 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer, og alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer,
- 10 R^2 representerer 5- til 7-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N og O og minst ett karbonatom som ringdannende atomer, inneholdende minst ett sett tilgrensende ringdannende atomer bundet av en dobbeltbinding, og ytterligere substituert med minst én oksogruppe; eller en heterosyklisk ring bestående av den foregående heterosykliske ringen og en benzenring kondensert dertil; eller pyridin-1-oksid;
- 15 R^2 binder til Y via et karbonatom som et ringdannende atom av R^2 , R^3 , R^4 og R^5 som er de samme eller ulike, representerer hydrogen; hydroksy; halogen; cyano; karbamoyl; C_{1-6} -alkoksy; C_{6-10} -aryloksy; C_{1-6} -alkanoyloksy; nitro; amino; C_{1-8} -alkylamino; C_{6-10} -arylamino; eller acylamino der acylenheten har 2 til 6 karbonatomer,
- 20

R^{6a} og R^{6b} som er de samme eller ulike, representerer hydrogen; fluorin; eller hydroksy eller R^{6a} og R^{6b} kombineres sammen for å representere =O, R^7 og R^8 som er like eller ulike, representerer hydrogen; fluor; eller hydroksy, R^9 og R^{10} som er like eller ulike, representerer hydrogen; C_{1-6} -alkyl; C_{6-10} -aryl; heteroaryl inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer; aralkyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer; heteroarylkalkyl, der heteroarylenheten inneholder 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer; sykloalkylalkyl, der sykloalkylenenheten har 3 til 6 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer; eller C_{2-6} -alkenyl, X representerer O eller CH_2 , og Y representerer $C(=O)$, tilveiebrakt at C_{1-10} -alkylet som R^1 ; alkylenenheten og sykloalkylenenheten av sykloalkylalkylet, der sykloalkylenenheten har 3 til 6 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 ; alkylenenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 ; og alkylenenheten av heteroarylkalkylet, der heteroarylenheten inneholder 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 kan substitueres med minst én substituent valgt fra 1 til 6 halogener; hydroksy; C_{1-6} -alkoksy; C_{6-10} -aryloksy; C_{1-6} -alkanoyl; C_{1-6} -alkanoyloksy; karboksyl; alkoksykarbonyl, der alkoksyenenheten har 1 til 6 karbonatomer; karbamoyl; alkylkarbamoyl, der alkylenenheten har 1 til 6 karbonatomer; dialkylkarbamoyl, der hver alkylenhet har 1 til 6 karbonatomer; alkylsulfonyl, der alkylenenheten har 1 til 6 karbonatomer; aminosulfonyl; alkylsulfiny, der alkylenenheten har 1 til 6 karbonatomer; alkyltio, der alkylenenheten har 1 til 6 karbonatomer; C_{1-6} -alkoksy substituert med 1 til 6 halogener; og arylkarbonyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, C_{6-10} -arylet som R^1 ; arylenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 ; arylenheten av C_{6-10} -aryloksyet som R^3 , R^4 eller R^5 ; arylenheten av C_{6-10} -arylaminoet som R^3 , R^4 eller R^5 ; C_{6-10} -arylet som R^9 eller R^{10} ; heteroarylet inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer

som R^9 eller R^{10} ; arylenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^9 eller R^{10} ; og heteroarylenheten av heteroarylalkylet, der heteroarylenheten inneholder 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer, og

5 alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^9 eller R^{10} kan substitueres med minst én substituent valgt fra

C_{1-6} -alkyl; C_{1-6} -alkoksy; C_{1-6} -alkanoyloksy; hydroksy; alkoksykarbonyl, der alkoksyenenheten har 1 til 6 karbonatomer; karbamoyl; alkylkarbamoyl, der alkylenenheten har 1 til 6 karbonatomer; dialkylkarbamoyl der hver alkylenhet har

10 1 til 6 karbonatomer; halogen; nitro; cyano; C_{1-6} -alkyl substituert med 1 til 3 halogener; C_{1-6} -alkoksy substituert med 1 til 3 halogener; fenyl; heteroaryl inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer; fenoksy; fenylalkyl, der alkylet har 1 til 3 karbonatomer; og metylendioksy, den heterosykliske ringen som R^2 i tillegg til oksogruppen kan ha substituentene

15 som C_{6-10} -arylet som R^1 nevnt over kan ha, når R^1 er C_{1-10} -alkyl, kan den substitueres med $NR^{11}R^{12}$, der R^{11} og R^{12} som er like eller ulike, representerer hydrogen; C_{1-10} -alkyl; eller aralkyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer; eller R^{11} , R^{12} , nitrogenatomet til hvilken R^{11} og R^{12} binder, og eventuelt 1 eller 2

20 heteroatomer kan kombineres sammen for å danne en 5- til 7-leddet ring og alkylenenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 kan substitueres med minst én substituent valgt fra fenyl og C_{1-6} -alkyl substituert med 1 til 3 halogener), en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt

25 salt derav eller et solvat derav.

2. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 1, hvori R^1 er C_{1-10} -alkyl; sykloalkylalkyl, der sykloalkylenenheten har 3 til 6 karbonatomer og

30 alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer; eller aralkyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer.

3. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 1, hvori R^1 er

EP3272750

4

sykloalkylalkyl der sykloalkylenheten har 3 til 6 karbonatomer og alkylenenheten har 1 til 5 karbonatomer;

hvor R^1 er C_{2-6} -alkyl substituert med hydroksy; C_{1-6} -alkyl substituert med 1 til 6 halogener; eller C_{2-6} -alkyl substituert med C_{1-6} -alkoksy; eller

5 hvor R^1 er allyl, fluorpropyl, 2-(pyridin-3-yl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl eller 2-(aminosulfonyl)etyl.

4. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,

10 hvor R^2 er pyridin-1-oksid som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

hvor R^2 er pyridin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

15 hvor R^2 er pyridin-4(1H)-on som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

hvor R^2 er pyridazin-3(2H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

20 hvor R^2 er pyrazin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl og C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer;

hvor R^2 er 4H-pyran-4-on eller 2H-pyran-2-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

25 hvor R^2 er kinolin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;

eller

hvor R^2 er pyrimidin-4(3H)-on eller pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl.

30

5. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,

EP3272750

5

hvor R^2 er pyridin-1-oxid;

hvor R^2 er pyridin-2(1H)-on; 1-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-2(1H)-on; eller 6-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-2(1H)-on;

hvor R^2 er pyridin-4(1H)-on eller 1-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-4(1H)-on;

5 hvor R^2 er pyridazin-3(2H)-on;

hvor R^2 er pyrazin-2(1H)-on;

hvor R^2 er 4H-pyran-4-on eller 2H-pyran-2-on;

hvor R^2 er kinolin-2(1H)-on; eller

hvor R^2 er pyrimidin-4(3H)-on eller pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

10

6. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor X er CH₂.

15

7. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor én av R^3 og R^4 er hydroksy, og den andre er hydrogen.

20

8. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R^3 er halogen; cyano; karbamoyl; C₁₋₆-alkoksy; C₁₋₆-alkanoyloksy; amino; eller

25

acylamino der acylenheten har 2 til 6 karbonatomer, R^4 er hydrogen eller hydroksy, og R^5 er hydrogen;

hvor R^3 er hydroksy; karbamoyl; eller C₁₋₆-alkanoyloksy, R^4 er hydrogen, og R^5 er hydrogen;

hvor R^3 er hydroksy, R^4 er hydrogen, og R^5 er hydrogen; eller

30

hvor alle av R^3 , R^4 og R^5 er hydrogen.

9. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som

helst av kravene 1 til 8, hvori alle av R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} er hydrogen.

10. Forbindelsen representert av den ovennevnte generelle formelen (I), en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 1, hvori:

R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} er hydrogen,

R^1 er hydrogen; C_{1-6} -alkyl; C_{2-6} -alkenyl; sykloalkylalkyl, der sykloalkylenheten har 3 til 6 karbonatomer, og alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer; eller aralkyl der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer,

R^2 er en 5- til 7-leddet heterosyklisk ring inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N og O og minst ett karbonatom som ringdannende atomer, inneholdende minst ett sett tilgrensende ringdannende atomer bundet av en dobbeltbinding, og ytterligere substituert med minst én oksogruppe; eller en heterosyklisk ring bestående av den foregående heterosykliske ringen og en benzenring kondensert dertil eller pyridin-1-oksider,

R^2 binder til Y via et karbonatom av R^2 som et ringdannende atom,

R^3 og R^4 som er de samme eller ulike, representerer hydrogen; hydroksy; halogen; cyano; karbamoyl; C_{1-6} -alkoksy; C_{6-10} -aryloksy; C_{1-6} -alkanoyloksy; amino; eller acylamino der acyleneheten har 2 til 6 karbonatomer,

X er CH_2 og

Y er $C(=O)$,

tilveiebrakt at C_{1-6} -alkylet som R^1 ; alkyleneheten og sykloalkyleneheten av sykloalkylalkylet, der sykloalkyleneheten har 3 til 6 karbonatomer, og

alkyleneheten har 1 til 5 karbonatomer som R^1 ; og alkyleneheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkyleneheten har 1 til

5 karbonatomer som R^1 kan substitueres med minst én substituent valgt fra 1 til 6 halogener; hydroksy; C_{1-6} -alkoksy; C_{6-10} -aryloksy; C_{1-6} -alkanoyl; C_{1-6} -alkanoyloksy; karboksyl; alkoksykarbonyl, der alkoksyenheten har 1 til

6 karbonatomer; karbamoyl; alkylkarbamoyl, der alkyleneheten har 1 til 6 karbonatomer; dialkylkarbamoyl, der hver alkylenehet har 1 til 6 karbonatomer; alkylsulfonyl, der alkyleneheten har 1 til 6 karbonatomer; aminosulfonyl; alkylsulfinyl, der alkyleneheten har 1 til 6 karbonatomer; alkyltio, der

alkylenheten har 1 til 6 karbonatomer; C₁₋₆-alkoksy substituert med 1 til 6 halogener; og arylkarbonyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, arylenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer som R¹; og arylenheten av C₆₋₁₀-aryloksyet som R³ eller R⁴ kan substitueres med minst én substituent valgt fra C₁₋₆-alkyl; C₁₋₆-alkoksy; C₁₋₆-alkanoyloksy; hydroksy; alkoksykarbonyl, der alkoksyenheten har 1 til 6 karbonatomer; karbamoyl; alkylkarbamoyl, der alkylenheten har 1 til 6 karbonatomer; dialkylkarbamoyl, der hver alkylenhet har 1 til 6 karbonatomer; halogen; nitro; cyano; C₁₋₆-alkyl substituert med 1 til 3 halogener; C₁₋₆-alkoksy substituert med 1 til 3 halogener; fenyl; heteroaryl inneholdende 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S som ringdannende atomer; fenoksy; fenylalkyl, der alkylet har 1 til 3 karbonatomer; og metylendioksy, den heterosykliske ringen som R² i tillegg til oksogruppen kan ha minst én av substituentene som arylenheten av aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer som R¹ nevnt over kan ha, og der alkylenheten til aralkylet, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer som R¹ kan være substituert med minst én substituent valgt fra fenyl og C₁₋₆-alkyl substituert med 1 til 3 halogener.

11. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 10, hvori R¹ er C₁₋₆-alkyl; sykloalkylalkyl, der sykloalkylenheten har 3 til 6 karbonatomer, og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer; eller aralkyl, der arylenheten har 6 til 10 karbonatomer, og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer.

12. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 10, hvori R¹ er sykloalkylalkyl der sykloalkylenheten har 3 til 6 karbonatomer og alkylenheten har 1 til 5 karbonatomer; hvori R¹ er C₂₋₆-alkyl substituert med hydroksy; C₁₋₆-alkyl substituert med 1 til 6 halogener; eller C₂₋₆-alkyl substituert med C₁₋₆-alkoksy; eller hvori R¹ er allyl, fluorpropyl, 2-(pyridin-3-yl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl eller 2-(aminosulfonyl)etyl.

- 5 **13.** Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1, og 10 til 12, hvori R^2 er pyridin-1-oksidi, pyridin-2(1H)-on, pyridin-4(1H)-on, pyridazin-3(2H)-on, pyrazin-2(1H)-on, 4H-pyran-4-on, 2H-pyran-2-on, kinolin-2(1H)-on, pyrimidin-4(3H)-on eller pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion som kan substitueres med en substituent valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl.
- 10 **14.** Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 13,
- 15 hvori R^2 er pyridin-1-oksidi som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl og C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer;
- 15 hvori R^2 er pyridin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl og C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer;
- 20 hvori R^2 er pyridin-4(1H)-on som kan substitueres med 1 til 4 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;
- 20 hvori R^2 er pyridazin-3(2H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;
- 25 hvori R^2 er pyrazin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;
- 25 hvori R^2 er 4H-pyran-4-on eller 2H-pyran-2-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;
- 30 hvori R^2 er kinolin-2(1H)-on som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl;
- 30 eller
- 30 hvori R^2 er pyrimidin-4(3H)-on eller pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion som kan substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra C_{1-10} -alkyl substituert med 1 til 3 fluorinatomer og usubstituert C_{1-10} -alkyl.

15. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 14,

hvor R^2 er pyridin-1-oksid;

5 hvor R^2 er pyridin-2(1H)-on; 1-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-2(1H)-on; eller 6-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-2(1H)-on;

hvor R^2 er pyridin-4(1H)-on eller 1-(C₁₋₆-alkyl)pyridin-4(1H)-on;

hvor R^2 er pyridazin-3(2H)-on;

hvor R^2 er pyrazin-2(1H)-on;

10 hvor R^2 er 4H-pyran-4-on eller 2H-pyran-2-on;

hvor R^2 er kinolin-2(1H)-on; eller

hvor R^2 er pyrimidin-4(3H)-on eller pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

16. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et

15 farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1, og 10 til 15,

hvor én av R^3 og R^4 er hydroksy og den andre er hydrogen;

hvor R^3 er halogen; cyano; karbamoyl; C₁₋₆-alkoksy; C₁₋₆-alkanoyloksy; amino; eller

20 acylamino der acylenheten har 2 til 6 karbonatomer, og R^4 er hydrogen eller hydroksy;

hvor R^3 er hydroksy; karbamoyl; eller C₁₋₆-alkanoyloksy, og R^4 er hydrogen;

hvor R^3 er hydroksy, og R^4 er hydrogen; eller

hvor R^3 og R^4 er hydrogenener.

25

17. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-

2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-1-oksid,

30 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-

2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-1-oksid,

- 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
- 5 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-1-oksid,
- 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
- 10 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,
- 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
- 15 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,
- 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,
- 20 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,
- 25 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
- 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
- 30 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-4(1H)-on,

- 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-4(1H)-on,
- 5 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,
- 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridazin-3(2H)-on,
- 10 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)kinolin-2(1H)-on,
- 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-2H-pyran-2-on,
- 15 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-4H-pyran-4-on,
- 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-4(1H)-on,
- 20 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyrazin-2(1H)-on,
- 25 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-acetoksy-14-(syklopropylmetyl)-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyridin-1-oksid,
- 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-
oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-
karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
- 30 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
e]indol-3-karbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,
 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,
 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)pyrimidin-4(3H)-on, og
 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,
 6-((1S,3a R,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-
 6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-
 on,
 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,
 5-klor-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, og
 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-metoksy-
 2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-
 e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on,
 en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt
 salt derav eller et solvat derav.

18. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et
 farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori
 forbindelsen er

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-

EP3272750

13

2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-1-oksidi.

5 **19.** Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori forbindelsen er

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on.

10

20. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori forbindelsen er

15 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)pyridin-2(1H)-on.

20 **21.** Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori forbindelsen er

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

25 **22.** Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori forbindelsen er

30 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

23. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge krav 17, hvori forbindelsen er

EP3272750

14

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(syklopropylmetyl)-10-hydroksy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-oktahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-karbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on.

5 **24.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 23.

25. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 17.

10 **26.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 18.

27. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 19.

28. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 20.

15

29. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 21.

30. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 22.

20 **31.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 23.

32. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 31 som en aktiv ingrediens.

25

33. Forbindelsen, en tautomer eller stereoisomer av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, for anvendelsen av lindring, forebygging eller behandling av smerte, angst, depresjon, Parkinsons sykdom, pollakiuri eller urininkontinens eller glaukom.

30

34. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 24 til 31, for anvendelsen av

EP3272750

15

lindring, forebygging eller behandling av smerte, angst, depresjon, Parkinsons sykdom, pollakiuri eller urininkontinens eller glaukom.