



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3984994 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C07D 211/24 (2006.01)</i>	<i>C07D 405/06 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/435 (2006.01)</i>	<i>C07D 405/12 (2006.01)</i>
<i>A61P 25/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 405/14 (2006.01)</i>
<i>C07D 211/36 (2006.01)</i>	<i>C07D 409/06 (2006.01)</i>
<i>C07D 211/56 (2006.01)</i>	<i>C07D 409/12 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/06 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/06 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/12 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/06 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/14 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/14 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

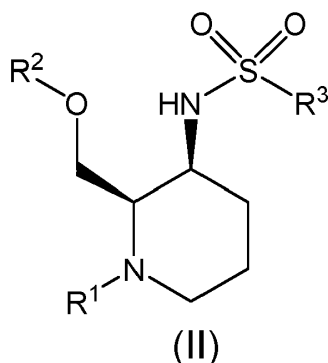
(45)	Translation Published	2024.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.03
(86)	European Application Nr.	21209107.8
(86)	European Filing Date	2017.02.01
(87)	The European Application's Publication Date	2022.04.20
(30)	Priority	2016.02.04, JP, 2016019834
(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
	Designated validation states:	MA ; MD
(62)	Divided application	EP3411358, 2017.02.01
(73)	Proprietor	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72)	Inventor	FUJIMOTO, Tatsuhiko, Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012, Japan RIKIMARU, Kentaro, Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012, Japan FUKUDA, Koichiro, Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012, Japan SUGIMOTO, Hiromichi, Tokyo, 100-0005, Japan MATSUMOTO, Takahiro, Fujisawa-shi Kanagawa, 252-0804, Japan TOKUNAGA, Norihito, Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012, Japan HIROZANE, Mariko, Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUND AS OREXIN TYPE 2 AGONIST FOR THE TREATMENT OF NARCOLEPSY
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/137982, WO-A1-2014/006402

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. Medikament omfattende en forbindelse representert av formelen:



5 hvori

R¹ er

(1) hydrogenatom,

(2) C₁₋₆-alkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 7 substituenten valgt fra (i) et halogenatom, (ii) en cyanogruppe, (iii) en hydroksygruppe, (iv) en C₃₋₁₀-sykloalkylgruppe, (v) en C₁₋₆-alkoksygruppe, (vi) en C₆₋₁₄-arylgruppe, (vii) en C₆₋₁₄-aryloksygruppe, (viii) en pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en pyrimidinylgruppe eller en pyridazinylgruppe, hver av disse substitueres eventuelt med en oksogruppe, (ix) en pyrazolyloksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 C₁₋₆-alkylgrupper, (x) en C₁₋₆-alkyl-karbonylgruppe, (xi) en C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe, (xii) en C₁₋₆-alkyl-karbonyloksygruppe, (xiii) en C₁₋₆-alkylsufonylgruppe, (xiv) en mono- eller di-C₁₋₆-alkylaminogruppe, (xv) en C₁₋₆-alkyl-karbonylaminogruppe og (xvi) en (C₁₋₆-alkyl) (C₁₋₆-alkyl-karbonyl) aminogruppe,

(3) C₃₋₁₀-sykloalkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en hydroksygruppe, en oksogruppe og en C₁₋₆-alkylgruppe,

(4) C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 6 substituenten valgt fra deuterium, et halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,

(5) C₃₋₁₀-sykloalkyloksy-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,

(6) C₆₋₁₄-aryl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,

(7) C₆₋₁₄-aryloksy-karbonylgruppe,

- (8) furylkarbonylgruppe, en tienylkarbonylgruppe, en pyrazolylkarbonylgruppe, en isoksazolylkarbonylgruppe eller en pyridylkarbonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,
- (9) azetidinykarbonylgruppe, en oksetanylkarbonylgruppe, en
 5 pyrrolidinykarbonylgruppe, en tetrahydrofuranlykarbonylgruppe, en tetrahydropyranylkarbonylgruppe eller en morfolinykarbonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en oksogruppe, en C₁₋₆-alkylkarbonylgruppe, en C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe og en C₁₋₆-alkylsulfonylgruppe,
- (10) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe eventuelt substitueret med 1 til 3
 10 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en hydroksygruppe og en C₁₋₆-alkoksygruppe,
- (11) mono- eller di-C₃₋₁₀-sykloalkyl-karbamoylgruppe,
- (12) mono- eller di-C₆₋₁₄-aryl-karbamoylgruppe,
- (13) C₁₋₆-alkylsulfonylgruppe,
- 15 (14) C₃₋₁₀-sykloalkylsulfonylgruppe,
- (15) C₆₋₁₄-arylsulfonylgruppe eventuelt substitueret med 1 til 3 halogenatomer,
- (16) tienylsulfonylgruppe, en pyrazolylsulfonylgruppe, en imidazolylsulfonylgruppe, en pyridylsulfonylgruppe eller en dihydrokromenylsulfonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,
- 20 (17) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-sulfamoylgruppe eller
- (18) C₁₋₆-alkyl-karbonyl-karbonylgruppe;
- R² er en C₃₋₆-sykloalkylgruppe, en pyrrolidinygruppe, en piperidinygruppe eller en dioksanylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra
- (1) deuterium,
- 25 (2) halogenatom,
- (3) hydroksygruppe,
- (4) C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substitueret med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,
- (5) C₃₋₁₀-sykloalkylgruppe,
- 30 (6) C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substitueret med en C₃₋₁₀-sykloalkylgruppe,
- (7) C₆₋₁₄-arylgruppe eventuelt substitueret med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substitueret med 1 til 3

halogenatomer, en C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer og en hydroksygruppe,

(8) C₆₋₁₄-aryloksygruppe,

(9) tri-C₁₋₆-alkylsilyloksygruppe,

- 5 (10) pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en kinazolinyllgruppe, en benzotiazolylgruppe eller en isokinolinyllgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en C₁₋₆-alkylgruppe og en C₁₋₆-alkoksygruppe, og

(11) C₆₋₁₄-aryl-karbonylgruppe; og

- 10 R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe, eller en mono- eller di-C₁₋₆-alkylaminogruppe, eller et salt derav.

2. Medikamentet ifølge krav 1, hvori R¹ er

(1) hydrogenatom,

- 15 (2) C₁₋₆-alkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe,

(3) syklopropankarbonylgruppe,

(4) C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe eller

(5) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe;

R² er

- 20 (A) sykloheksylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra

(1) C₁₋₆-alkylgruppe, og

(2) fenylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer og en C₁₋₆-alkoksygruppe eller

- 25 (B) piperidinylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 pyrimidinylgrupper; og

R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe, eller en di-C₁₋₆-alkylaminogruppe, eller et salt derav.

3. Medikamentet ifølge krav 1, hvori R¹ er

(1) C₁₋₆-alkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe,

- 30 (2) C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe eller

(3) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe;

R² er en sykloheksylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra

(1) C₁₋₆-alkylgruppe, og

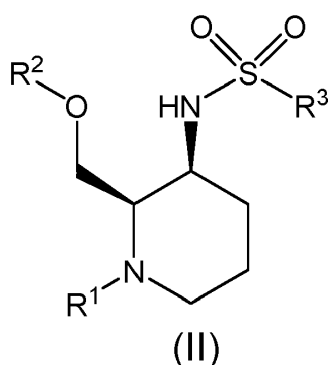
(2) fenylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer; og R^3 er en C_{1-6} -alkylgruppe, eller et salt derav.

4. Medikamentet ifølge krav 1, hvori forbindelsen er metyl-(2R,3S)-3-
5 ((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenylsykloheksyl)oksy)metyl)piperidin-1-karboksylat eller et salt derav.

5. Medikamentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, for anvendelse som en oreksintype 2-reseptoragonist.

10

6. Forbindelse representert av formelen:



hvor

R^1 er

15 (1) hydrogenatom,

(2) C_{1-6} -alkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 7 substituenten valgt fra (i) et halogenatom, (ii) en cyanogruppe, (iii) en hydroksygruppe, (iv) en C_{3-10} -sykloalkylgruppe, (v) en C_{1-6} -alkoksygruppe, (vi) en C_{6-14} -arylgruppe, (vii) en C_{6-14} -aryloksygruppe, (viii) en pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en pyrimidinylgruppe eller
20 en pyridazinylgruppe, hver av disse substitueres eventuelt med en oksogruppe, (ix) en pyrazolyloksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 C_{1-6} -alkylgrupper, (x) en C_{1-6} -alkyl-karbonylgruppe, (xi) en C_{1-6} -alkoksy-karbonylgruppe, (xii) en C_{1-6} -alkyl-karbonyloksygruppe, (xiii) en C_{1-6} -alkylsulfonylgruppe, (xiv) en mono- eller di- C_{1-6} -alkylaminogruppe, (xv) en C_{1-6} -alkyl-karbonylaminogruppe og (xvi) en (C_{1-6} -alkyl) (C_{1-6} -alkyl-karbonyl) aminogruppe,
25

- (3) C₃₋₁₀-sykloalkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en hydroksygruppe, en oksogruppe og en C₁₋₆-alkylgruppe,
- (4) C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 6 substituenten valgt fra deuterium, et halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,
- (5) C₃₋₁₀-sykloalkyloksy-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,
- (6) C₆₋₁₄-aryl-karbonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,
- (7) C₆₋₁₄-aryloksy-karbonylgruppe,
- (8) furylkarbonylgruppe, en tienylkarbonylgruppe, en pyrazolylkarbonylgruppe, en isoksazolylkarbonylgruppe eller en pyridylkarbonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,
- (9) azetidinylkarbonylgruppe, en oksetanylkarbonylgruppe, en pyrrolidinylkarbonylgruppe, en tetrahydrofuranlylkarbonylgruppe, en tetrahydropyranlylkarbonylgruppe eller en morfolinylkarbonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en oksogruppe, en C₁₋₆-alkylkarbonylgruppe, en C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe og en C₁₋₆-alkylsulfonylgruppe,
- (10) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en cyanogruppe, en hydroksygruppe og en C₁₋₆-alkoksygruppe,
- (11) mono- eller di-C₃₋₁₀-sykloalkyl-karbamoylgruppe,
- (12) mono- eller di-C₆₋₁₄-aryl-karbamoylgruppe,
- (13) C₁₋₆-alkylsulfonylgruppe,
- (14) C₃₋₁₀-sykloalkylsulfonylgruppe,
- (15) C₆₋₁₄-arylsulfonylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
- (16) tienylsulfonylgruppe, en pyrazolylsulfonylgruppe, en imidazolylsulfonylgruppe, en pyridylsulfonylgruppe eller en dihydrokromenylsulfonylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra en C₁₋₆-alkylgruppe,
- (17) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-sulfamoylgruppe eller
- (18) C₁₋₆-alkyl-karbonyl-karbonylgruppe;
- R² er en C₃₋₆-sykloalkylgruppe, en pyrrolidinylgruppe, en piperidinylgruppe eller en dioksanylgruppe, som hver eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra

- (1) deuterium,
 (2) halogenatom,
 (3) hydroksygruppe,
 (4) C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et
 5 halogenatom og en C₆₋₁₄-arylgruppe,
 (5) C₃₋₁₀-sykloalkylgruppe,
 (6) C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med en C₃₋₁₀-sykloalkylgruppe,
 (7) C₆₋₁₄-arylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et
 halogenatom, en cyanogruppe, en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3
 10 halogenatomer, en C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3
 halogenatomer og en hydroksygruppe,
 (8) C₆₋₁₄-aryloksygruppe,
 (9) tri-C₁₋₆-alkylsilyloksygruppe,
 (10) pyrazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en
 15 kinazolinyllgruppe, en benzotiazolylgruppe eller en isokinolinyllgruppe, som hver
 eventuelt substitueres med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en C₁₋₆-
 alkylgruppe og en C₁₋₆-alkoksygruppe, og
 (11) en C₆₋₁₄-aryl-karbonyllgruppe; og
 R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe, eller en mono- eller di-C₁₋₆-alkylaminogruppe,
 20 eller et salt derav;
 for anvendelse i terapi.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 6, hvori R¹ er

- (1) hydrogenatom,
 25 (2) C₁₋₆-alkyl-karbonyllgruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe,
 (3) syklopropankarbonyllgruppe,
 (4) C₁₋₆-alkoksy-karbonyllgruppe eller
 (5) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoyllgruppe;
 R² er
 30 (A) sykloheksylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra
 (1) C₁₋₆-alkylgruppe, og

(2) fenylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et halogenatom, en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer og en C₁₋₆-alkoksygruppe eller

(B) piperidinygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 pyrimidinygrupper; og

5 R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe eller en di-C₁₋₆-alkylaminogruppe, eller et salt derav.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 6, hvori R¹ er

(1) C₁₋₆-alkyl-karbonylgruppe eventuelt substituert med en hydroksygruppe,

(2) C₁₋₆-alkoksy-karbonylgruppe eller

10 (3) mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe;

R² er en sykloheksylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra

(1) C₁₋₆-alkylgruppe, og

(2) fenylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer; og

R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe eller et salt derav.

15

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 6, hvori forbindelsen er metyl-(2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-fenylsykloheksyl)oksy)metyl)piperidin-1-karboksylat eller et salt derav.

20 10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, hvori terapien omfatter behandling av en sykdom eller lidelse assosiert med en oreksintype 2-reseptor.

25 11. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 10, hvori sykdommen eller lidelsen velges fra gruppen som består av narkolepsi, idiopatisk hypersomni, hypersomni, søvnapnéssyndrom, narkolepsisyndrom ledsaget av narkolepsilignende symptomer, hypersomnisyndrom ledsaget av hypersomni på dagtid, Alzheimers, fedme, insulinresistenssyndrom, hjertesvikt, sykdommer relatert til beintap, sepsis, forstyrrelse av bevisstheden slik som koma og lignende, og bivirkninger og

30 komplikasjoner som følge av anestesi, eller for anvendelse som en anestetisk antagonist.

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen velges fra gruppen som består av narkolepsi, idiopatisk hypersomni, hypersomni eller søvnapné syndrom.

- 5 13. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvori sykdommen eller lidelsen er narkolepsi.