

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3984994 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

03.10.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

03.07.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07D 211/24 (2006 . 01)

C07D 211/36 (2006 . 01)

C07D 211/56 (2006 . 01)

C07D 401/06 (2006 . 01)

C07D 401/12 (2006 . 01)

C07D 401/14 (2006 . 01)

C07D 405/06 (2006 . 01)

C07D 405/12 (2006 . 01)

C07D 405/14 (2006 . 01)

C07D 409/06 (2006 . 01)

C07D 409/12 (2006 . 01)

C07D 413/06 (2006 . 01)

C07D 417/06 (2006 . 01)

C07D 417/14 (2006 . 01)

A61P 25/00 (2006 . 01)

A61K 31/435 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21209107.8

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

01.02.2017

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

20.04.2022

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.02.2016 JP JP2016019834

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Takeda Pharmaceutical Company Limited , 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku , Osaka-shi, Osaka 541-0045 , (JP)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• FUJIMOTO, Tatsuhiko , Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012 , (JP)

2• RIKIMARU, Kentaro , Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012 , (JP)

3• FUKUDA, Koichiro , Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012 , (JP)

4• SUGIMOTO, Hiromichi , Tokyo, 100-0005 , (JP)

5• MATSUMOTO, Takahiro , Fujisawa-shi Kanagawa, 252-0804 , (JP)

6• TOKUNAGA, Norihito , Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012 , (JP)

7• HIROZANE, Mariko , Fujisawa-shi Kanagawa, 251-0012 , (JP)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab , Kansakoulukatu 3 , 00100 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

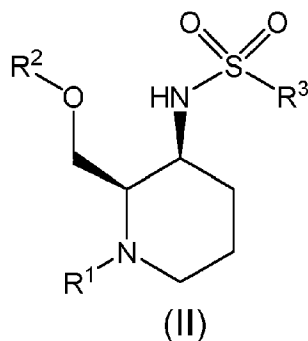
SUBSTITUOITU PIPERIDIINIYHDISTE OREKSIININ TYYPIN 2 AGONISTINA NARKOLEPSIAN HOITOON

SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUND AS OREXIN TYPE 2 AGONIST FOR THE TREATMENT OF NARCOLEPSY

SUBSTITUOITU PIPERIDIINIYHDISTE OREKSIININ TYYPIN 2 AGONISTINA NARKOLEPSIAN HOITOON

5 Patenttivaatimukset

1. Lääke, joka käsittää yhdistettä, jota esittää kaava:



jossa

R¹ on

10 (1) vetyatomi

(2) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–7 substituentilla, jotka on valittu (i) halogeeniatomista, (ii) syaaniryhmästä, (iii) hydroksiryhmästä, (iv) C₃₋₁₀-sykloalkyyli-ryhmästä, (v) C₁₋₆-alkoksiryhmästä, (vi) C₆₋₁₄-aryyliryhmästä, (vii) C₆₋₁₄-aryylioksiryhmästä, (viii) pyratsolyyliryhmästä, tiatsolyyliryhmästä, pyrimidinyyliryhmästä

15 tai pyridatsinyyliryhmästä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu oksoryhmällä, (ix) pyratsolyylioksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 C₁₋₆-alkyyli-ryhmällä, (x) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmästä, (xi) C₁₋₆-alkoksikarbonyyliryhmästä, (xii) C₁₋₆-alkyylikarbonyylioksiryhmästä, (xiii) C₁₋₆-alkyyli-sulfonyyliryhmästä, (xiv) mono- tai di-C₁₋₆-alkyyliaminoryhmästä, (xv) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliaminoryhmästä ja (xvi) (C₁₋₆-alkyyli)(C₁₋₆-

20 alkyylisulfonyyli)aminoryhmästä

(3) C₃₋₁₀-sykloalkyylikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä, oksoryhmästä ja C₁₋₆-alkyyli-ryhmästä

(4) C₁₋₆-alkoksikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–6 substituentilla, jotka on valittu deuteriumista, halogeeniatomista ja C₆₋₁₄-aryyliryhmästä

25 (5) C₃₋₁₀-sykloalkyylioksikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C₁₋₆-alkyyli-ryhmästä

- (6) C₆₋₁₄-aryylikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista ja C₆₋₁₄-aryyliryhmästä
- (7) C₆₋₁₄-aryylioksikarbonyyliryhmä
- (8) furyylikarbonyyliryhmä, tienyylikarbonyyliryhmä, pyratsolyylikarbonyyliryhmä, isoksatsolyylikarbonyyliryhmä tai pyridyylikarbonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä
- (9) atsetidinyylikarbonyyliryhmä, oksetanyylikarbonyyliryhmä, pyrrolidinyylikarbonyyliryhmä, tetrahydrofuranyylikarbonyyliryhmä, tetrahydropyranyylikarbonyyliryhmä tai morfolinyylikarbonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu oksoryhmästä, C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmästä, C₁₋₆-alkoksikarbonyyliryhmästä ja C₁₋₆-alkyylisulfonyyliryhmästä
- (10) mono- tai di-C₁₋₆-alkyylikarbamoyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä ja C₁₋₆-alkoksiryhmästä
- (11) mono- tai di-C₃₋₁₀-sykloalkyylikarbamoyyliryhmä
- (12) mono- tai di-C₆₋₁₄-aryylikarbamoyyliryhmä
- (13) C₁₋₆-alkyylisulfonyyliryhmä
- (14) C₃₋₁₀-sykloalkyylisulfonyyliryhmä
- (15) C₆₋₁₄-aryylisulfonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla
- (16) tienyylisulfonyyliryhmä, pyratsolyylisulfonyyliryhmä, imidatsolyylisulfonyyliryhmä, pyridyylisulfonyyliryhmä tai dihydrokromenyylisulfonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä
- (17) mono- tai di-C₁₋₆-alkyylisulfamoyyliryhmä tai
- (18) C₁₋₆-alkyylikarbonyylikarbonyyliryhmä;
R² on C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä, pyrrolidinyyliryhmä, piperidinyyliryhmä tai dioksanyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu
- (1) deuteriumista
- (2) halogeeniatomista
- (3) hydroksiryhmästä
- (4) C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista ja C₆₋₁₄-aryyliryhmästä
- (5) C₃₋₁₀-sykloalkyyliiryhmästä

- (6) C₁₋₆-alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu C₃₋₁₀-sykloalkyyli ryhmällä
- (7) C₆₋₁₄-aryyli ryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, C₁₋₆-alkyyli ryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, ja hydroksiryhmästä
- (8) C₆₋₁₄-aryylioksidiryhmästä
- (9) tri-C₁₋₆-alkyyli silyylioksidiryhmästä
- (10) pyratsolyyli ryhmästä, tiatsolyyli ryhmästä, pyridiyliryhmästä, pyrimidiinyyli ryhmästä, kinatsoliinyyli ryhmästä, bentso tiatsolyyli ryhmästä tai isokinoliinyyli ryhmästä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, C₁₋₆-alkyyli ryhmästä ja C₁₋₆-alkoksiryhmästä, ja
- (11) C₆₋₁₄-aryylikarbonyyli ryhmästä; ja
- R³ on C₁₋₆-alkyyli ryhmä, tai mono- tai di-C₁₋₆-alkyyli aminoryhmä, tai sen suola.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääke, jossa R¹ on
- (1) vetyatomi
- (2) C₁₋₆-alkyyli karbonyyli ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksiryhmällä
- (3) syklopropani karbonyyli ryhmä
- (4) C₁₋₆-alkoksikarbonyyli ryhmä tai
- (5) mono- tai di-C₁₋₆-alkyyli karbamoyyli ryhmä;
- R² on
- (A) sykloheksyyli ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu
- (1) C₁₋₆-alkyyli ryhmästä ja
- (2) fenyli ryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, C₁₋₆-alkyyli ryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, ja C₁₋₆-alkoksiryhmästä, tai
- (B) piperidiinyyli ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1-3 pyrimidiinyyli ryhmällä; ja
- R³ on C₁₋₆-alkyyli ryhmä tai di-C₁₋₆-alkyyli aminoryhmä, tai sen suola.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääke, jossa R¹ on
- (1) C₁₋₆-alkyyli karbonyyli ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksiryhmällä
- (2) C₁₋₆-alkoksikarbonyyli ryhmä tai
- (3) mono- tai di-C₁₋₆-alkyyli karbamoyyli ryhmä;

R^2 on sykloheksyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu

(1) C_{1-6} -alkyyliiryhmästä ja

(2) fenyyliryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla; ja R^3 on C_{1-6} -

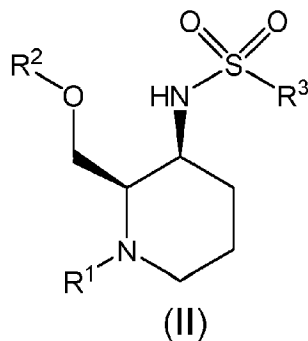
5 alkyyliryhmä, tai sen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääke, jossa yhdiste on metyyli(2R,3S)-3-((metyylisulfonyyli)amino)-2-(((cis-4-fenyylisykloheksyyli)oksi)metyyli)piperidiini-1-karboksylaatti tai sen suola.

10

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen lääke käytettäväksi oreksiinin tyypin 2 reseptorin agonistina.

6. Yhdiste, jota edustaa kaava



15

jossa

R^1 on

(1) vetyatomi

(2) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–7 substituentilla, jotka

20 on valittu (i) halogeeniatomista, (ii) syaaniryhmästä, (iii) hydroksiryhmästä, (iv) C_{3-10} -

sykloalkyyliiryhmästä, (v) C_{1-6} -alkoksiryhmästä, (vi) C_{6-14} -aryyliiryhmästä, (vii) C_{6-14} -

aryylioksiryhmästä, (viii) pyratsolyyliiryhmästä, tiatsolyyliiryhmästä, pyrimidinyyliiryhmästä

tai pyridatsinyyliiryhmästä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu oksoryhmällä, (ix)

pyratsolyylioksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 C_{1-6} -alkyyliiryhmällä, (x) C_{1-}

25 6 -alkyylikarbonyyliiryhmästä, (xi) C_{1-6} -alkoksikarbonyyliiryhmästä, (xii) C_{1-6} -

alkyylikarbonyylioksiryhmästä, (xiii) C_{1-6} -alkyyliisulfonyyliiryhmästä, (xiv) mono- tai di- C_{1-6} -

alkyyliaminoryhmästä, (xv) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliaminoryhmästä ja (xvi) (C_{1-6} -alkyyli)(C_{1-6} -

alkyylikarbonyyli)aminoryhmästä

- (3) C_{3-10} -sykloalkyylikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä, oksoryhmästä ja C_{1-6} -alkyyli­ryhmästä
- 5 (4) C_{1-6} -alkoksikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–6 substituentilla, jotka on valittu deuteriumista, halogeeniatomista ja C_{6-14} -aryyliryhmästä
- (5) C_{3-10} -sykloalkyylioksikarbonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C_{1-6} -alkyyli­ryhmästä
- (6) C_{6-14} -aryylisulfonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista ja C_{6-14} -aryyliryhmästä
- 10 (7) C_{6-14} -aryylioksikarbonyyliryhmä
- (8) furyylisulfonyyliryhmä, tienyylisulfonyyliryhmä, pyratsolyylisulfonyyliryhmä, isoksatsolyylisulfonyyliryhmä tai pyridyylisulfonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C_{1-6} -alkyyli­ryhmästä
- (9) atsetidinyylisulfonyyliryhmä, oksetanyylisulfonyyliryhmä,
- 15 pyrrolidinyylisulfonyyliryhmä, tetrahydrofuraninyylisulfonyyliryhmä, tetrahydropyraninyylisulfonyyliryhmä tai morfolinyylisulfonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu oksoryhmästä, C_{1-6} -alkyyli­karbonyyliryhmästä, C_{1-6} -alkoksikarbonyyliryhmästä ja C_{1-6} -alkyyli­sulfonyyliryhmästä
- 20 (10) mono- tai di- C_{1-6} -alkyyli­karbamoyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä ja C_{1-6} -alkoksiryhmästä
- (11) mono- tai di- C_{3-10} -sykloalkyyli­karbamoyyliryhmä
- (12) mono- tai di- C_{6-14} -aryyli­karbamoyyliryhmä
- 25 (13) C_{1-6} -alkyyli­sulfonyyliryhmä
- (14) C_{3-10} -sykloalkyyli­sulfonyyliryhmä
- (15) C_{6-14} -aryyli­sulfonyyliryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla
- (16) tienyylisulfonyyliryhmä, pyratsolyylisulfonyyliryhmä, imidatsolyylisulfonyyliryhmä, pyridyylisulfonyyliryhmä tai dihydrokromenyylisulfonyyliryhmä, joista kukin on valinnaisesti
- 30 substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu C_{1-6} -alkyyli­ryhmästä
- (17) mono- tai di- C_{1-6} -alkyyli­sulfamoyyliryhmä tai
- (18) C_{1-6} -alkyyli­karbonyyli­karbonyyliryhmä;

R^2 on C_{3-6} -sykloalkyyliiryhmä, pyrrolidinyyliiryhmä, piperidinyyliiryhmä tai dioksanyyliiryhmä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu

- (1) deuteriumista
 - (2) halogeeniatomista
 - 5 (3) hydroksiryhmästä
 - (4) C_{1-6} -alkyyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista ja C_{6-14} -aryyliiryhmästä
 - (5) C_{3-10} -sykloalkyyliiryhmästä
 - (6) C_{1-6} -alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu C_{3-10} -sykloalkyyliiryhmällä
 - 10 (7) C_{6-14} -aryyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, syaaniryhmästä, C_{1-6} -alkyyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla, C_{1-6} -alkoksiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla, ja hydroksiryhmästä
 - (8) C_{6-14} -aryylioksiiryhmästä
 - 15 (9) tri- C_{1-6} -alkyyliisilyylioksiiryhmästä
 - (10) pyratsolyyliiryhmästä, tiatsolyyliiryhmästä, pyridyyliryhmästä, pyrimidinyyliiryhmästä, kinatsolinyyliiryhmästä, bentsotiatsolyyliiryhmästä tai isokinolinyyliiryhmästä, joista kukin on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, C_{1-6} -alkyyliiryhmästä ja C_{1-6} -alkoksiryhmästä, ja
 - 20 (11) C_{6-14} -aryylikarbonyyliiryhmästä; ja
- R^3 on C_{1-6} -alkyyliiryhmä, tai mono- tai di- C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä, tai sen suola
- käytettäväksi hoidossa.

25 7. Patenttivaatimuksen 6 mukaisesti käytettävä yhdiste, jossa R^1 on

- (1) vetyatomi
 - (2) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksiryhmällä
 - (3) syklopropanikarbonyyliiryhmä
 - (4) C_{1-6} -alkoksikarbonyyliiryhmä tai
 - 30 (5) mono- tai di- C_{1-6} -alkyylikarbamoyyliiryhmä;
- R^2 on
- (A) sykloheksyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu
- (1) C_{1-6} -alkyyliiryhmästä ja

(2) fenyyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomista, C_{1–6}-alkyyliiryhmästä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla, ja C_{1–6}-alkoksiryhmästä, tai

(B) piperidinyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 pyrimidinyyliiryhmällä; ja

5 R³ on C_{1–6}-alkyyliiryhmä tai di-C_{1–6}-alkyyliaminoryhmä, tai sen suola.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukaisesti käytettävä yhdiste, jossa R¹ on

(1) C_{1–6}-alkyylikarbonyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksiryhmällä

(2) C_{1–6}-alkoksikarbonyyliiryhmä tai

10 (3) mono- tai di-C_{1–6}-alkyylikarbamoyyliiryhmä;

R² on sykloheksyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu 1–3 substituentilla, jotka on valittu

(1) C_{1–6}-alkyyliiryhmästä ja

(2) fenyyliiryhmästä, joka on mahdollisesti substituoitu 1–3 halogeeniatomilla; ja

15 R³ on C_{1–6}-alkyyliiryhmä, tai sen suola.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin kyseinen yhdiste on metyyli-(2R,3S)-3-((metyyli-sulfonyyli)amino)-2-(((cis-4-fenyyli-sykloheksyyli)oksi)metyyli)piperidiini-1-karboksylaatti tai sen suola.

20

10. Jonkin patenttivaatimuksen 6–9 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin hoito käsittää oreksiinin tyypin 2 reseptoriin liittyvän sairauden tai häiriön hoidon.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin sairaus tai häiriö valitaan ryhmästä, joka koostuu narkolepsiasta, idiopaattisesta liikaunisuudesta, liikaunisuudesta, uniapneaoireyhtymästä, narkolepsiaoireyhtymästä, johon liittyy narkolepsian kaltaisia oireita, liikaunisuusoireyhtymästä, johon liittyy päiväaikainen liikaunisuus, Alzheimerin taudista, liikalihavuudesta, insuliiniresistenssioireyhtymästä, sydämen vajaatoiminnasta, luukatoon liittyvistä sairauksista, sepsiksestä, tajunnan häiriöistä, kuten koomasta ja vastaavista, sekä anestesian aiheuttamista sivuvaikutuksista ja komplikaatioista, tai käytettäväksi anestesian antagonistina.

25

30

12. Patenttivaatimuksen 11 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin sairaus tai häiriö valitaan ryhmästä, joka koostuu narkolepsiasta, idiopaattisesta liikaunisuudesta, liikaunisuudesta tai uniapneaoireyhtymästä.

- 5 13. Patenttivaatimuksen 12 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin sairaus tai häiriö on narkolepsia.