



(12) **Translation of
European patent specification**

(11) **NO/EP 2400968 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 265/36 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

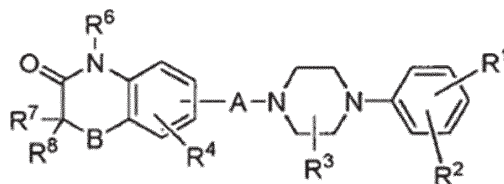
(21)	Translation Published	2017.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.28
(86)	European Application Nr.	10746949.6
(86)	European Filing Date	2010.02.26
(87)	The European Application's Publication Date	2012.01.04
(30)	Priority	2009.02.26, US, 155791 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Reviva Pharmaceuticals, Inc., 3900 Freedom Circle, Suite 101, Santa Clara, CA 95054, US-USA
(72)	Inventor	BHAT, Laxminarayan, c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 3600 Freedom Circle, Suite 101, Santa Clara, CA 95054, US-USA MOHAPATRA, Prabhu, Prasad, c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 3900 Freedom Circle, Suite 101, Santa Clara, CA 95054, US-USA ADIEY, Kouacou, c/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 3900 Freedom Circle, Suite 101, Santa Clara, CA 95054, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Curo AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS, SYNTHESIS, AND METHODS OF UTILIZING ARYLPIPERAZINE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-03/064393 WO-A1-2009/154993 JP-A- 59 070 675 US-A- 4 914 094 US-A1- 5 919 784 US-A1- 2008 293 736 CECCHETTI V V ET AL: "(1,4-Benzothiazinyloxy)alkylpiperazine derivatives as potential antihypertensive agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 10, no. 5, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 465-468, XP004202439, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00016-0

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 i følge formel (1):

**Formel 1**

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, isomer, racemat eller diastereomere blandinger av samme,

hvor:

A er $-O-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_n-$,

$-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ eller $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$,

hvor n er et heltall fra 1 til 7;

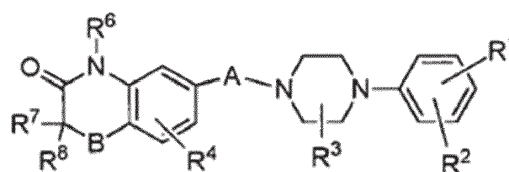
B er O, S, eller NR^5 ;

hver av R^1 og R^2 er uavhengig hydrogen, halogen, eller alkoksy; og

hver av R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , og R^8 er uavhengig hydrogen, alkyl, substituert alkyl, aryl, substituert aryl, arylalkyl, substituert arylalkyl, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, sykloheteroalkyl, substituert sykloheteroalkyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroarylalkyl, substituert heteroarylalkyl, acylalkyloksykarbonyl, acyloksyalkyloksykarbonyl, acyloksyalkyloksykarbonylamino, acyloksyalkyloksykarbonylamino, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkoksy; alkoksykarbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoksy, arylalkoksykarbonylalkoksy, arylalkoksykarbonylalkylamino, arylloksykarbonyl, arylloksykarbonylalkoksy, arylloksykarbonylalkylamino, karboksy, carbamoyl, carbamat, karbonat, cyano, halogen, heteroarylloksykarbonyl, hydroksy, fosfat, fosfonat, sulfat, sulfonat, eller sulfonamid, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 og A er valgfritt substituert med isotoper valgt fra gruppen bestående av 2H (deuterium), 3H (tritium), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , og ^{35}S , og hvor substituerte viser til ett eller more hydrogenatomer som er uavhengig erstattet

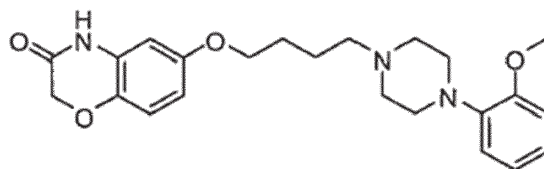
- med substituenten valgt fra gruppen bestående av-X, $-R^{54}$, $-O^-$, $=O$, $-OR^{54}$, $-SR^{54}$, $-S$, $=S$, $-NR^{54}R^{55}$, $=NR^{54}$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2OR^{54}$, $-OS(O)_2R^{54}$, $-P(O)(O)_2$, $-OP(O)(OR^{54})(OR^{55})$, $-C(O)R^{54}$, $-C(S)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{54}$, $-NR^{56}C(O)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{57}C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$, og $-C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$, hvor hver X er uafhængig et halogen; og hver R^{54} , R^{55} , R^{56} og R^{57} er uafhængig hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, eller heteroarylalkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen (1a):

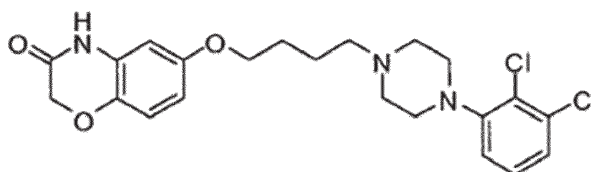


Formel 1a

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori A er $-S-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, eller $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori A er $-O-(CH_2)_4-$.
5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori A er $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ eller $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$.
6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori R^4 er H.
7. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvori B er O.
8. Forbindelse ifølge krav 1 med formel 14a eller 14b, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller isomer av samme:

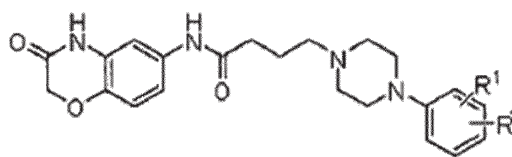


Formel 14a



Formel 14b

9. Forbindelse ifølge krav 1 med formel 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller isomer av samme:



hvor a) $R^1 = 2\text{-OMe}$ og $R^2 = \text{H}$ eller b) $R^1 = 2\text{-Cl}$ og $R^2 = 3\text{-Cl}$.

- 5 10. Forbindelse ifølge et av kravene foran, hvori forbindelsen er enantiomerisk ren eller diastereomerisk ren.
11. Forbindelse ifølge et av kravene foran, hvori forbindelsen er i form av et hydrokloridsalt.
12. Forbindelse ifølge et av kravene foran, hvori forbindelsen er **karakterisert ved**:
 - en affinitet for dopamin D_2 -receptorer;
 - 10 en affinitet for serotonin 5-HT_{1A} -receptorer; eller
 - en affinitet for serotonin 5-HT_{2A} -receptorer.
13. Forbindelse ifølge et av kravene foran, hvori hydrogenene i forbindelsen er valgfritt substituert med deuterium.
14. Farmasøytisk blanding omfattende forbindelsen ifølge et av kravene 1-13 og en farmasøytisk
- 15 akseptabel bærer, et bindemiddel eller fortynningsmiddel.
15. Forbindelse ifølge et av kravene foran 1 til 13 eller den farmasøytiske blandingen ifølge krav 14 for bruk i behandlingen av psykoser, schizofreni, akutt mani, bipolar lidelse, autistisk lidelse eller depresjon.