



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2753617 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

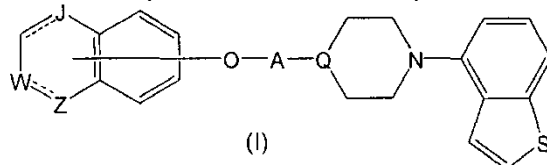
(21)	Translation Published	2016.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.13
(86)	European Application Nr.	12766485.2
(86)	European Filing Date	2012.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.16
(30)	Priority	2011.09.08, US, 201161532393 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	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 2-9, Kanda Tsukasamachi Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
(72)	Inventor	YAMASHITA, Hiroshi, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan SAKURAI, Yohji, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan MIYAMOTO, Motoyuki, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan NAKAMURA, Yuichi, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan KURODA, Hideaki, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan MINOWA, Takuya, c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.3-2-27 OtedoriChuo-kuOsaka-shi, Osaka 540-0021, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PIPERAZINE-SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AS ANTIPSYCHOTIC AGENTS
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/112464

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. Heterosyklisk forbindelse representert ved formelen (I)

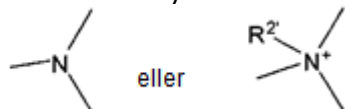


5 hvori

A er en C1-6-alkylengruppe;

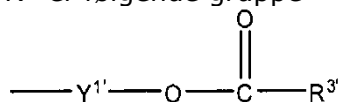


i den monosykliske heterosyklusen inneholdende Q er



10 hvori

R^{2'} er følgende gruppe



hvor

Y^{1'} er en C1-6-alkylengruppe,

15 R^{3'} er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

(2) en C3-20-sykloalkylgruppe eventuelt substituert med en C1-6-alkylgruppe,

(3) en fenylgruppe,

(4) en fenyl-C1-6-alkylgruppe

20 (5) en C1-6-alkoksygruppe,

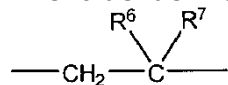
(6) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,

(7) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe og en fenyl-C1-6-alkylgruppe, eller

(8) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe;

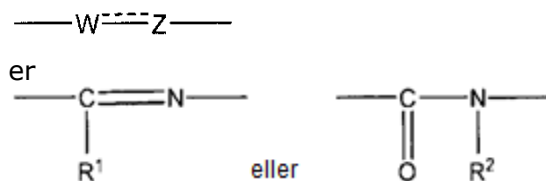
25 $\text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---} \text{J}$

ved 3-posisjonen og 4-posisjonen til det bisykliske heterosyklusskjelettet inneholdende Z og W er -CH=CH- eller



hvor R⁶ og R⁷ er like eller forskjellige, og hver er et hydrogen eller en C1-6-alkylgruppe;

30



hvor

5

R^1 er

en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,

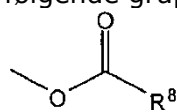
en fosfonoksy-C1-6-alkoksygruppe,

en fenyl-C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,

en fosfonoksygruppe eventuelt med 1 eller 2 C1-6-alkylgrupper,

10

følgende gruppe



hvor

R^8 er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

15

(2) en hydroksy-substitueret C1-6-alkylgruppe,

(3) en C3-20 sykloalkylgruppe,

(4) en fenylgruppe,

(5) en fenyl-C1-6-alkylgruppe,

(6) en C2-30-alkenylgruppe,

20

(7) en C1-6-alkoksygruppe,

(8) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,

(9) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,

(10) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe og en hydroksy-substitueret-C1-6-

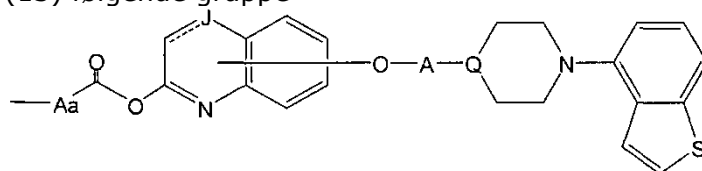
25

alkylgruppe,

(11) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe,

(12) en piperazinylgruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe, eller

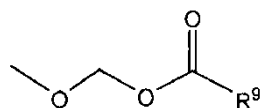
(13) følgende gruppe



30

hvor Aa er en C1-30-alkylengruppe, og andre symboler er som definert over, eller

følgende gruppe



hvor

R^9 er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

(2) en hydrokxy-substitueret C1-6-alkylgruppe,

(3) en C3-20-sykloalkylgruppe,

(4) en fenygruppe,

(5) en feny-C1-6-alkylgruppe,

(6) en C2-30-alkenylgruppe,

(7) en C1-6-alkoksygruppe,

(8) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,

(9) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,

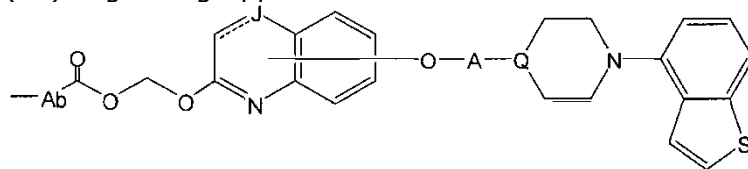
(10) en fenylksygruppe,

(11) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substitueret valgt fra gruppen bestående af en C1-30-alkylgruppe og en hydrokxy-substitueret C1-6-alkylgruppe,

(12) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe,

(13) en piperazinygruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe, eller

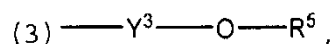
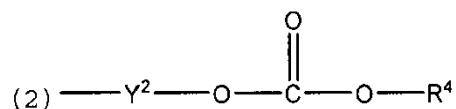
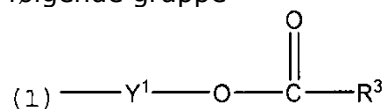
(14) følgende gruppe



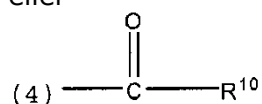
hvor Ab er en C1-30-alkylengruppe, og andre symboler er som defineret over;

R^2 er et hydrogen eller

følgende gruppe



eller



hvor

Y^1 er en C1-6-alkylengruppe eventuelt substituert med

(1) en C1-6-alkoksykarbonylgruppe eller

(2) en C1-6-alkylgruppe,

5 Y^2 er en C1-6-alkylengruppe;

Y^3 er en enkeltbinding eller en C1-6-alkylengruppe eventuelt substituert med en C1-6-alkylgruppe,

R^3 er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

10 (2) en halogen-substituert C1-6-alkylgruppe,

(3) en C2-30-alkenylgruppe,

(4) en amino-C1-6-alkylgruppe,

(5) en C3-20-sykloalkylgruppe,

(6) en fenylgruppe,

15 (7) en fenyl-C1-6-alkylgruppe,

(8) en piperidylgruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-6-alkylgruppe og en piperidylgruppe,

(9) en halogen-substituert piperidylgruppe,

(10) en morfolinylgruppe,

20 (11) en pyrrolidinylgruppe,

(12) en tetrahydropyranylgruppe,

(13) en furylgruppe,

(14) en tienylgruppe,

(15) en pyridylgruppe,

25 (16) en pyrimidinylgruppe,

(17) en pyridazinylgruppe,

(18) en benzofurylgruppe,

(19) en kinolylgruppe,

(20) en C1-6-alkoksykarbonyl C1-6-alkylgruppe,

30 (21) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe,

(22) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe,

(23) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe, en C3-20-sykloalkylgruppe, en C3-20-sykloalkyl-C1-6-alkylgruppe, en C2-6-alkenylgruppe, en halogen-substituert C1-

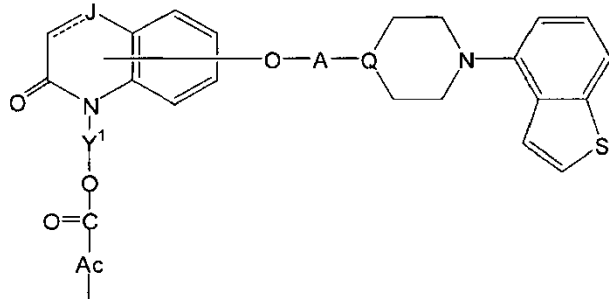
35 6-alkylgruppe, en C1-6-alkoksygruppe, en C1-6-alkoksy C1-6-alkylgruppe, en C1-6-alkoksykarbonyl-C1-6-alkylgruppe, en fenyl-C1-6-alkylgruppe, en fenyl-

C1-6-alkoksygruppe, en furyl-C1-6-alkylgruppe, en pyridyl-C1-6-alkylgruppe, en hydroksoy-substituert-C1-6-alkylgruppe,

(24) en amino-C1-6-alkylgruppe eventuelt med en C1-6-alkylkarbonylgruppe,

(25) en piperazinyllgruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe, eller

5 (26) følgende gruppe



hvor Ac er en C1-30-alkylengruppe, og andre symboler er som definert over,
R⁴ er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

10 (2) en fenylgruppe,

(3) en fenyl-C1-6-alkylgruppe,

(4) en halogen-substituert C1-6-alkylgruppe, eller

(5) en C3-20-sykloalkylgruppe,

R⁵ er

15 (1) et hydrogen,

(2) en C1-6-alkylgruppe,

(3) en halogen-substituert C1-6-alkylgruppe,

(4) en fenyl-C1-6-alkylgruppe,

(5) en fenyl-C1-6-alkoxy C1-6-alkylgruppe,

20 (6) en tri-C1-6-alkylsilylgruppe,

(7) en tetrahydropyranylgruppe, eller

(8) en fosfonogruppe,

R¹⁰ er

(2) en C2-30-alkenylgruppe,

25 (4) en fenyl-C1-6-alkylgruppe,

(5) en hydroksoy-substituert C1-6-alkylgruppe,

(6) en C3-20-sykloalkylgruppe,

(7) en amino-C1-6-alkylgruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en amino-C1-6-alkylkarbonylgruppe og en C1-6-alkylkarbonylgruppe,

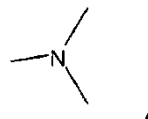
30 (8) en pyrrolidinyllgruppe eventuelt med en amino-C1-6-alkylkarbonylgruppe,

(9) en alkoksygruppe,

- (10) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe,
 (11) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe,
 (12) en fenyl-C1-6-alkoksygruppe,
 (13) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen
 bestående av en C1-30-alkylgruppe, en hydroksey-substituert C1-6-alkylgruppe
 og en fenyl-C1-6-alkylgruppe,
 (14) en morfolingruppe,
 (15) en piperazinygruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe,
 (16) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe, eller
 (17) en C3-20-sykloalkyloksygruppe;
 tilveiebrakt når

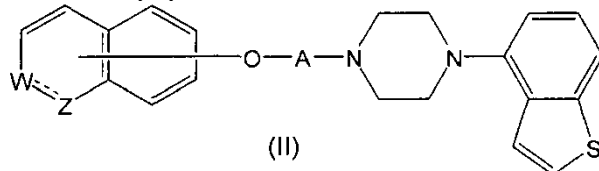


er



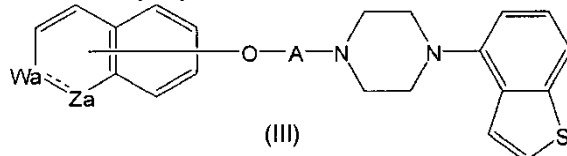
da
 er R^2 ikke et hydrogen,
 eller et salt derav.

2. Den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1, som er representert ved
 formelen (II)

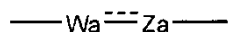


hvor hvert symbol er som definert i krav 1, eller et salt derav.

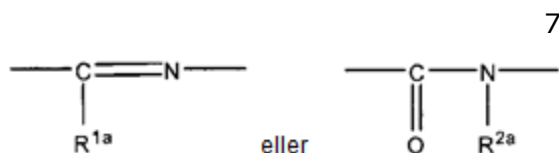
3. Den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1, som er representert ved
 formelen (III)



hvor

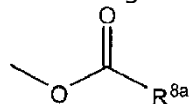


er



hvor

R^{1a} er følgende gruppe

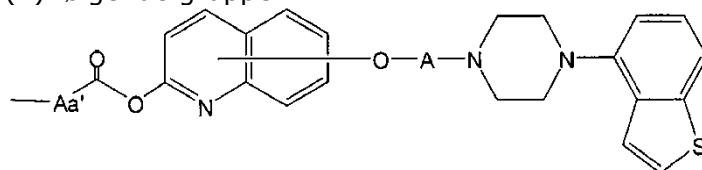


hvor

R^{8a} er

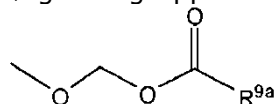
- (1) en C1-30-alkylgruppe,
- (2) en C3-20-sykloalkylgruppe,
- (3) en C1-6-alkoksygruppe,
- (4) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,
- (5) en C1-6-alkoksy C1-6-alkoksygruppe,
- (6) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe og en hydroksy-substituert C1-6-alkylgruppe, eller

(7) følgende gruppe



hvor Aa' er en C1-30-alkylengruppe, og annet symbol er som definert i krav 1, eller

følgende gruppe

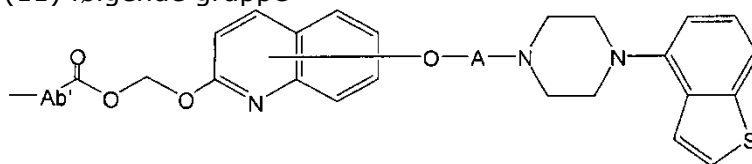


hvor

R^{9a} er

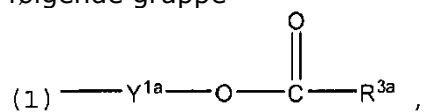
- (1) en C1-30-alkylgruppe,
- (2) en hydroksysubstituert C1-6-alkylgruppe,
- (3) en C3-20 sykloalkylgruppe,
- (4) en C1-6-alkoksygruppe,
- (5) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,
- (6) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,
- (7) en fenyloksygruppe,
- (8) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe,

- (9) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe,
 (10) en piperazinygruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe, eller
 (11) følgende gruppe

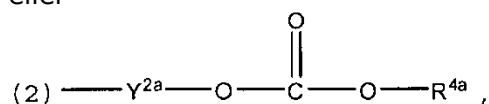


- 5 hvori Ab' er en C1-30-alkylengruppe, og annet symbol er som definert i krav 1;
 R^{2a} er

følgende gruppe



eller



hvor

Y^{1a} er en C1-6-alkylengruppe,

Y^{2a} er en C1-6-alkylengruppe,

R^{3a} er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

(2) en C3-20-sykloalkylgruppe,

(3) en piperidylgruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-6-alkylgruppe,

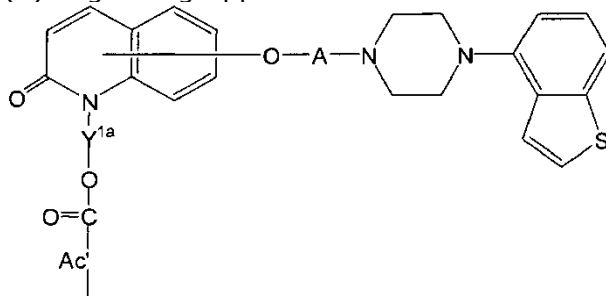
(4) en tetrahydropyranylgruppe,

(5) en C1-6-alkoksykarbonyl-C1-6-alkylgruppe,

(6) en C1-6-alkoksy C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe

(7) en amino-C1-6-alkylgruppe eventuelt med en C1-6-alkylkarbonylgruppe, eller

(8) følgende gruppe



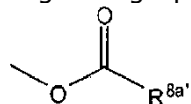
25 hvori Ac' er en C1-30-alkylengruppe, Y^{1a} er en C1-6-alkylengruppe, og andre symboler er som definert i krav 1,

R^{4a} er

- (1) en C1-30-alkylgruppe eller
- (2) en C3-20-sykloalkylgruppe; og

A er en C1-6-alkylengruppe,
eller et salt derav.

4. Den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 2, hvori R^1 er følgende gruppe

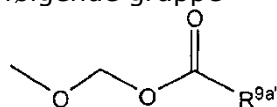


hvori

$R^{8a'}$ er

- (1) en C1-30-alkylgruppe,
- (2) en C3-20-sykloalkylgruppe,
- (3) en C1-6-alkoksygruppe,
- (4) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,
- (5) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe, eller
- (6) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe og en hydrokso-substituert C1-6-alkylgruppe, eller

følgende gruppe

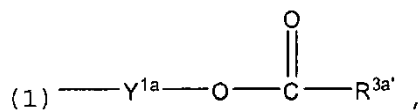


hvori

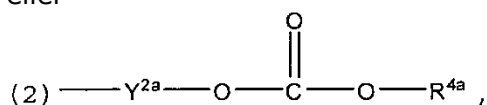
$R^{9a'}$ er

- (1) en C1-30-alkylgruppe,
- (2) en hydrokso-substituert C1-6-alkylgruppe,
- (3) en C3-20 sykloalkylgruppe,
- (4) en C1-6-alkoksygruppe,
- (5) en C3-20-sykloalkyloksygruppe,
- (6) en C1-6-alkoksy-C1-6-alkoksygruppe,
- (7) en fenyloksygruppe,
- (8) en aminogruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-30-alkylgruppe,
- (9) en piperidylgruppe eventuelt med en piperidylgruppe, eller
- (10) en piperazinylgruppe eventuelt med en C1-6-alkylgruppe; R^2 er

følgende gruppe



eller



hvor

5 Y^{1a} er en C1-6-alkylengruppe,

Y^{2a} er en C1-6-alkylengruppe,

$R^{3a'}$ er

(1) en C1-30-alkylgruppe,

(2) en C3-20 sykloalkylgruppe

10 (3) en piperidylgruppe eventuelt med 1 eller 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av en C1-6-alkylgruppe,

(4) en tetrahydropyranylgruppe,

(5) en C1-6-alkoksykarbonyl-C1-6-alkylgruppe,

(6) en C1-6-alkoksy C1-6-alkoksy-C1-6-alkylgruppe

15 (7) en amino C1-6-alkylgruppe eventuelt med en C1-6-alkylkarbonylgruppe,
 R^{4a} er

(1) en C1-30-alkylgruppe, eller

(2) en C3-20-sykloalkylgruppe;

eller et salt derav.

20

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel tynner og/eller en bærer.

25

6. Profylakse og/eller terapeutisk middel for en sentralnevrologisk sykdom, omfattende den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktiv ingrediens.

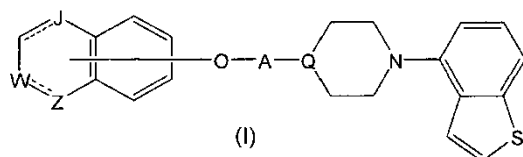
30

7. Middelet ifølge krav 6, hvor den sentralnevrologiske sykdommen er valgt fra gruppen bestående av schizofreni, behandlingsresistent, refraktær eller kronisk schizofreni, emosjonell forstyrrelse, psykotisk lidelse, stemningslidelse, bipolar lidelse, mani, depresjon, endogen depresjon, alvorlig depresjon, melankolsk og behandlingsresistent depresjon, dystymisk lidelse, syklotymisk lidelse, angstlidelse, somatoform lidelse, factitious disorder, dissosiativ lidelse, seksuell forstyrrelse, spiseforstyrrelse, søvnforstyrrelse, tilpasningsforstyrrelse,

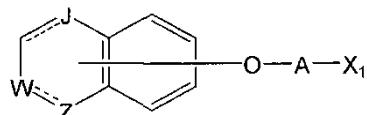
35

- stoffrelatert lidelse, anhedoni, delirium, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, kognitiv svikt, kognitiv svikt assosiert med nevrodegenerative sykdommer, kognitiv svikt forårsaket av nevrodegenerative sykdommer, kognitiv svikt ved schizofreni, kognitiv svikt forårsaket av behandlingsresistent, refraktær eller kronisk schizofreni, oppkast, bevegelsessyke, fedme, migrene, smerte, psykisk utviklingshemming, autistisk lidelse, Tourettes lidelse, tics-lidelse, oppmerksomhetssvikt med hyperaktivitet, adferdsforstyrrelse og Downs syndrom.
- 5
- 10 8. Den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse som medikament.
9. Den heterosykliske forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i forebygging og/eller behandling av en sentralnevrologisk sykdom.
- 15
10. Den heterosykliske forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 9, hvori den sentralnevrologiske sykdommen er valgt fra gruppen bestående av schizofreni, behandlingsresistent, refraktær eller kronisk schizofreni, emosjonell forstyrrelse, psykotisk lidelse, stemningslidelse, bipolar lidelse, mani, depresjon, endogen depresjon, alvorlig depresejon, melankolsk og behandlingsresistent depresjon, dystymisk lidelse, syklotymisk lidelse, angstlidelse, somatoform lidelse, factitious disorder, dissosiativ lidelse, seksuell forstyrrelse, spiseforstyrrelse, søvnforstyrrelse, tilpasningsforstyrrelse, stoffrelatert lidelse, anhedoni, delirium, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, kognitiv svikt, kognitiv svikt assosiert med nevrodegenerative sykdommer, kognitiv svikt forårsaket av nevrodegenerative sykdommer, kognitiv svikt ved schizofreni, kognitiv svikt forårsaket av behandlingsrestistent, refraktær eller kronisk schizofreni, oppkast, bevegelsessyke, fedme, migrene, smerte, psykisk utviklknghemming, autistisk lidelse, Tourettes lidelse, tics-lidelse, oppmerksomhetssvikt med hyperaktivitet, adferdsforstyrrelse og Downs syndrom.
- 20
- 25
- 30
- 35 11. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en heterosyklisk forbindelse representert ved formelen (I)

12

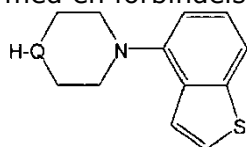


hvor hvert symbol er som definert i krav 1,
eller et salt derav, omfattende å reagere en forbindelse representert ved
formelen



5

hvor X_1 er et halogenatom eller en gruppe som forårsaker en
substitusjonsreaksjon som ligner substitusjonsreaksjon ved hjelp av et
halogenatom, og andre symboler er som definert i krav 1, eller et salt derav,
med en forbindelse representert ved



10

hvor Q er som definert i krav 1, eller et salt derav.