



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3134386 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 209/46 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.20
(86)	European Application Nr.	15726362.5
(86)	European Filing Date	2015.04.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.01
(30)	Priority	2014.04.23, JP, 2014089585
(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
(73)	Proprietor	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka 541-0045, Japan
(72)	Inventor	YAMADA, Masami, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan SUZUKI, Shinkichi, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan SUGIMOTO, Takahiro, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan NAKAMURA, Minoru, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan SAKAMOTO, Hiroki, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan KAMATA, Makoto, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED26-1 Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shiKanagawa 251-0012, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	ISOINDOLINE-1-ONE DERIVATIVES AS CHOLINERGIC MUSCARINIC M1 RECEPTOR POSITIVE ALLOESTERIC MODULATOR ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMERS DISEASE
------	-------	--

(56)	References	
	Cited:	EP-A2- 0 326 106 WO-A1-2012/003147

WO-A1-03/011858
WO-A1-2011/087776

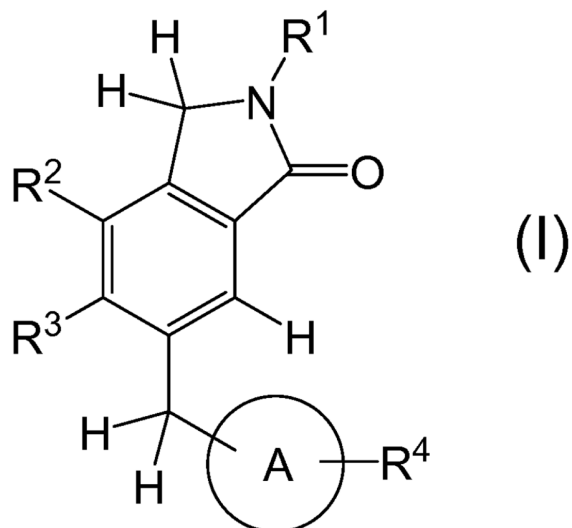
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3134386

1

Patentkrav

1. Forbindelse representert ved formelen (I):



5 hvori

R^1 er

(1) en fenylgruppe, en C_{5-6} -sykloalkylgruppe, en 5- eller 6-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe eller en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe, hver av disse substitueres eventuelt med 1 til 3 substituent

10 valgt fra

- (i) et halogenatom,
- (ii) en cyanogruppe,
- (iii) en hydroksygruppe,
- (iv) en C_{1-6} -alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 hydroksygrupper og
- 15 (v) en C_{1-6} -alkoksygruppe eller

(2) en C_{1-6} -alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituent valgt fra

- (i) en hydroksygruppe og
- (ii) en 3- til 14-leddet ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe;

R^2 er

EP3134386

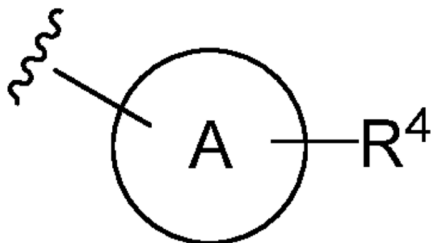
2

- (1) et hydrogenatom,
 (2) et halogenatom eller
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe;
 R³ er
- 5 (1) et hydrogenatom,
 (2) et halogenatom,
 (3) en cyanogruppe,
 (4) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
 (5) en C₁₋₆-alkoksygruppe eller
- 10 (6) en C₃₋₆-sykloalkylgruppe;
 R⁴ er
- (1) et halogenatom,
 (2) en cyanogruppe,
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe,
- 15 (4) en C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
 (5) en karbamoylgruppe,
 (6) en mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe eller
 (7) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe
 eventuelt substituert med 1 til 3 C₁₋₆-alkylgrupper; og
- 20 ring A er en 6-leddet aromatisk ring eventuelt ytterligere substituert
 med 1 til 3 substituenten, i tillegg til R⁴, valgt fra
- (a) et halogenatom,
 (b) en C₁₋₆-alkylgruppe og
 (c) en C₁₋₆-alkoksygruppe
- 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

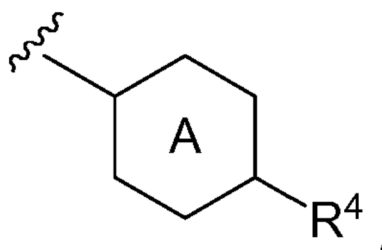
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori delstrukturen representert ved den følgende formelen:

EP3134386

3



i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori
R¹ er

(1) en fenygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituerter valgt fra
(i) et halogenatom og

10 (ii) en cyanogruppe,

(2) en C₅₋₆-sykloalkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituerter valgt fra
(i) en hydroksygruppe,

(ii) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 hydroksygrupper og
(iii) en C₁₋₆-alkolsygruppe,

15 (3) en 5- eller 6-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt
substituert med 1 til 3 hydroksygrupper,

(4) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt
substituert med 1 til 3 halogenatomer eller

(5) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituerter valgt fra

EP3134386

4

- (i) en hydroksygruppe og
(ii) en 3- til 8-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe;

R^2 er

- 5 (1) et hydrogenatom,
(2) et halogenatom eller
(3) en C_{1-6} -alkylgruppe;

R^3 er

- 10 (1) et hydrogenatom,
(2) et halogenatom,
(3) en cyanogruppe,
(4) en C_{1-6} -alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer
(5) en C_{1-6} -alkoksygruppe eller
(6) en C_{3-6} -sykloalkylgruppe;

R^4 er

- 15 (1) et halogenatom,
(2) en cyanogruppe,
(3) en C_{1-6} -alkylgruppe,
(4) en C_{1-6} -alkoksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
(5) en karbamoylgruppe,
20 (6) en mono- eller di- C_{1-6} -alkylkarbamoylgruppe eller
(7) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe
eventuelt substituert med 1 til 3 C_{1-6} -alkylgrupper; og

En ring A er en 6-leddet aromatisk ring eventuelt ytterligere
substituert med 1 til 3 substituent, i tillegg til R^4 , valgt fra

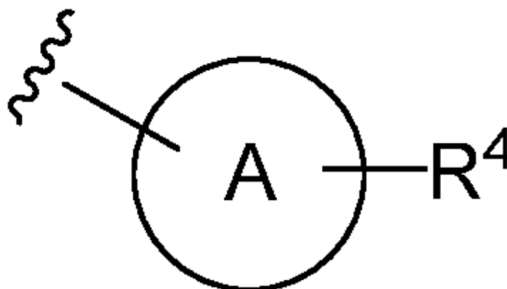
- 25 (a) et halogenatom,
(b) en C_{1-6} -alkylgruppe og
(c) en C_{1-6} -alkoksygruppe,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

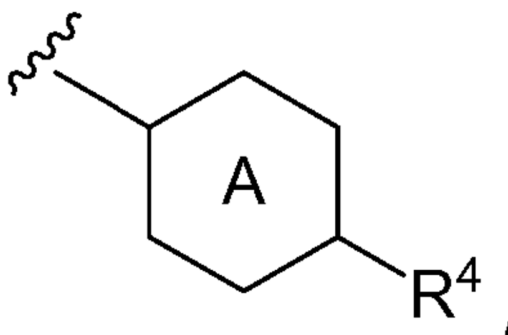
EP3134386

5

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori delstrukturen representert ved den følgende formelen:



i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

R¹ er

- 10 (1) en fenygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra
 (i) halogenatom og
 (ii) cyanogruppe,
 (2) en C₅₋₆-sykloalkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 hydroksygupper,
 (3) en 5- eller 6-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt
 15 substituert med 1 til 3 hydroksygrupper,

EP3134386

6

(4) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer eller

(5) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra

(i) en hydroksygruppe og

5 (ii) en 3- til 8-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe;

R² er

(1) et hydrogenatom,

(2) et halogenatom eller

(3) en C₁₋₆-alkylgruppe;

10 R³ er

(1) et hydrogenatom,

(2) et halogenatom,

(3) en cyanogruppe,

(4) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,

15 (5) en C₁₋₆-alkoxygruppe eller

(6) en C₃₋₆-sykloalkylgruppe;

R⁴ er

(1) et halogenatom,

(2) en cyanogruppe,

20 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe,

(4) en C₁₋₆-alkoxygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,

(5) en karbamoylgruppe,

(6) en mono- eller di-C₁₋₆ alkyl.karbamoylgruppe eller

(7) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt

25 substituert med 1 til 3 C₁₋₆-alkylgrupper; og

ring A er en 6-leddet aromatisk ring eventuelt ytterligere substituert med 1 til 3 substituenten, i tillegg til R⁴, valgt fra

(a) et halogenatom,

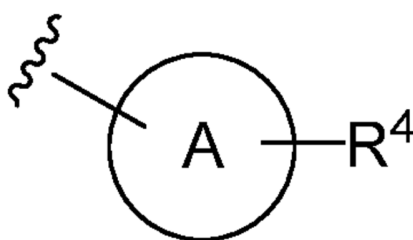
(b) en C₁₋₆-alkylgruppe og

EP3134386

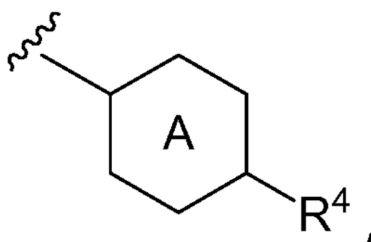
7

(c) en C₁₋₆-alkoksygruppe
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvori delstrukturen representert ved den følgende
5 formelen:



i
i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

R¹ er

- 15 (1) en fenygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra
(i) et halogenatom og
(ii) en cyanogruppe,
(2) en C₅₋₆-sykloalkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 hydroksygrupper,
(3) en 5- eller 6-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt
20 substituert med 1 til 3 hydroksygrupper eller

EP3134386

8

- (4) en C₁₋₆ alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra
 (i) en hydroksygruppe og
 (ii) en 3- til 8-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe;

R² er

- 5 (1) et hydrogenatom,
 (2) et halogenatom eller
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe;

R³ er

- (1) et hydrogenatom,
 10 (2) et halogenatom,
 (3) en cyanogruppe,
 (4) en C₁₋₆-alkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
 (5) en C₁₋₆-alkoksygruppe eller
 (6) en C₃₋₆-sykloalkylgruppe;

15 R⁴ er

- (1) et halogenatom,
 (2) en cyanogruppe,
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe,
 (4) en C₁₋₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med 1 til 3 halogenatomer,
 20 (5) en mono- eller di-C₁₋₆-alkyl-karbamoylgruppe eller
 (6) en 5- eller 6-leddet monosyklisk heterosyklisk gruppe eventuelt substituert med
 1 til 3 C₁₋₆-alkylgrupper; og

ring A er en 6-leddet aromatisk ring eventuelt ytterligere substituert med
 1 til 3 substituenten, i tillegg til R⁴, valgt fra

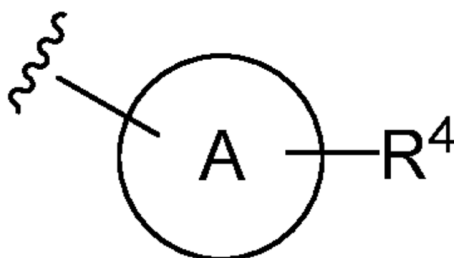
- 25 (a) et halogenatom og
 (b) en C₁₋₆-alkoksygruppe

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

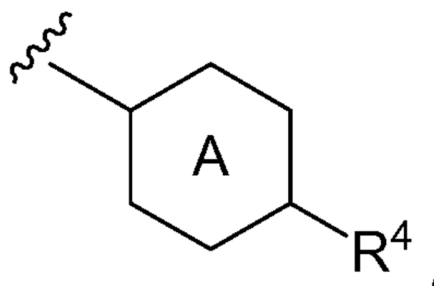
EP3134386

9

8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori delstrukturen representert ved den følgende formelen:



i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

R¹ er

- 10 (1) en C₅₋₆-sykloalkylgruppe eventuelt substituert med 1 til 3 hydroksygrupper eller
 (2) en 5- eller 6-leddet monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklisk gruppe eventuelt
 substituert med 1 til 3 hydroksygrupper;

R² er

- (1) et halogenatom eller
 15 (2) en C₁₋₆-alkylgruppe;

R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe;

R⁴ er

- (1) en C₁₋₆-alkylgruppe,
 (2) en C₁₋₆-alkoksygruppe eller

EP3134386

10

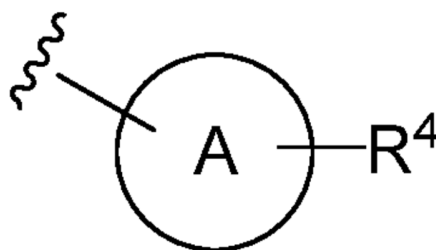
(3) en 5- eller 6-leddet monosyklisk aromatisk heterosyklisk gruppe;

og

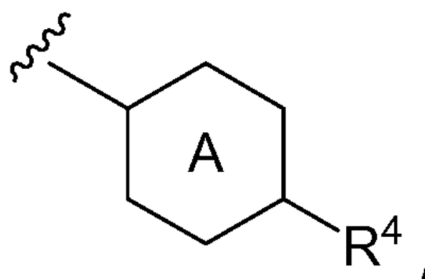
ring A er en benzenring eller en pyridinring, hver av dem er usubstituert, i tillegg til R^4 ,

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvori delstrukturen representert ved den følgende formelen:



10 i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

15 R^1 er

(1) en sykleheksylgruppe substituert med én hydroksygruppe eller

(2) en tetrahydropyranylgruppe substituert med én hydroksygruppe;

R^2 er

(1) et halogenatom eller

EP3134386

11

(2) en C₁₋₆-alkylgruppe;

R³ er en C₁₋₆-alkylgruppe;

R⁴ er

(1) en C₁₋₆-alkylgruppe,

5 (2) en C₁₋₆-alkoxygruppe eller

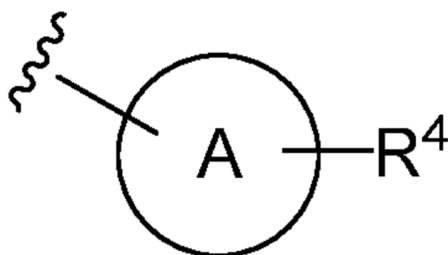
(3) en pyrazolylgruppe; og

ring A er en benzenring eller en pyridinring, hver av disse er usubstituert, i tillegg til R⁴,

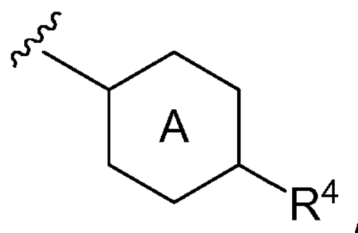
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori delstrukturen representert ved den følgende formelen:



i formelen (I) er en delstruktur representert ved den følgende formelen:



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoksybenzyl)-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isindol-1-on, eller et

20 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

EP3134386

12

14. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 4-fluor-2-[(3S,4S)-4-hydroksytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl -6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

15. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 2-((1S,2S)-2-hydroksysykloheksyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 16. Legemiddel omfattende forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Legemidlet ifølge krav 16, som er et middel for profylakse eller behandling av Alzheimers sykdom, schizofreni, smerte, søvnlidelse, Parkinsons sykdoms-
15 demens eller demens med Lewy-legemer.

18. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for
anvendelse i profylakse eller behandling av Alzheimers sykdom, schizofreni,
smerte, søvnlidelse, Parkinsons sykdoms-demens eller demens med Lewy-
20 legemer.

19. Anvendelse av forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt
derav for produksjon av et middel for profylakse eller behandling av Alzheimers
sykdom, schizofreni, smerte, søvnlidelse, Parkinsons sykdoms-demens eller
25 demens med Lewy-legemer.