



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3180001 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

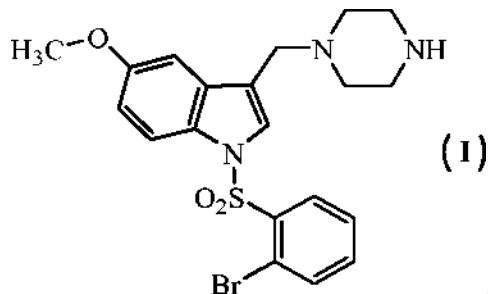
(21)	Translation Published	2019.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	14825443.6
(86)	European Filing Date	2014.10.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2014.08.16, IN, 4011CH2014
(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	Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers Road No. 5 Avenue No. 7 Banjara Hills, Hyderabad, Andra Pradesh 500034, India
(72)	Inventor	NIROGI, Ramakrishna, Suven Life Sciences LimitedSerene ChambersRoad - 5Avenue -7Banjara Hills, HyderabadAndhra Pradesh 500034, India KAMBHAMPATI, Ramasastri, Suven Life Sciences LimitedSerene ChambersRoad - 5Avenue -7Banjara Hills, HyderabadAndhra Pradesh 500034, India SHINDE, Anil Karbhari, Suven Life Sciences LimitedSerene ChambersRoad - 5Avenue -7Banjara Hills, HyderabadAndhra Pradesh 500034, India JASTI, Venkateswarlu, Suven Life Sciences LimitedSerene ChambersRoad - 5Avenue -7Banjara Hills, HyderabadAndhra Pradesh 500034, India
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ACTIVE METABOLITE OF 1-[(2-BROMOPHENYL) SULFONYL]-5-METHOXY-3- [(4-METHYL-1-PIPERAZINYL) METHYL]-1H-INDOLE DIMESYLATE MONOHYDRATE AND DIMESYLATE DIHYDRATE SALT OF ACTIVE METABOLITE
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/048330 WO-A1-2004/055026

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/>

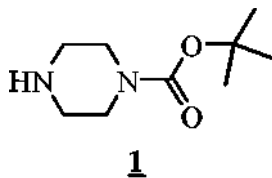
PATENTKRAV

1. Aktiv metabolitt av 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperaziny)metyl]-1H-indoldimesylatmonohydrat er 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperaziny)metyl]-1H-indol som har formel (I),



2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som omfatter:

Trinn (i): å reagere N-Boc-piperazin med formel 1

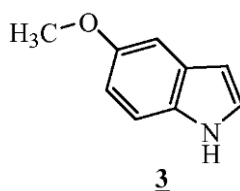


i nærvær av eddiksyre og vandig formaldehyd med formel 2 for å oppnå Mannich-addukt:

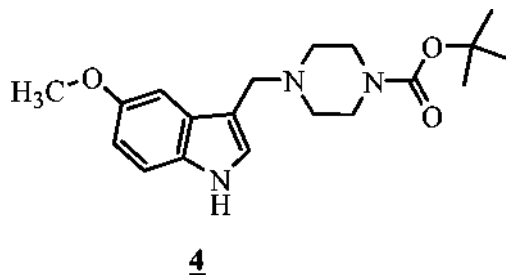


2

Trinn (ii): å reagere Mannich-adduktet med 5-metoksyindol med formel 3

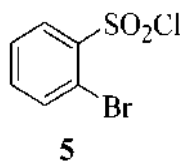


i nærvær av metanol for å oppnå 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indol med formel 4;

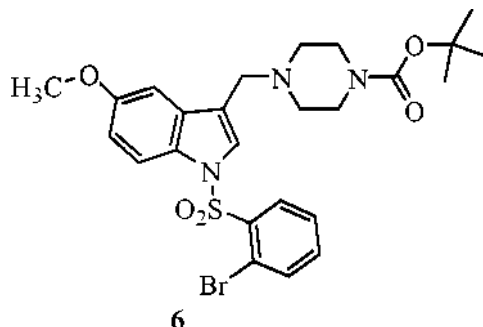


Trinn (iii): å rense 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indol med formel 4 ved anvendelse av n-heksan;

Trinn (iv): å reagere det ovenfor oppnådde 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indolet med formel **4** med 2-bromfenylsulfonylchlorid med formel **5**;

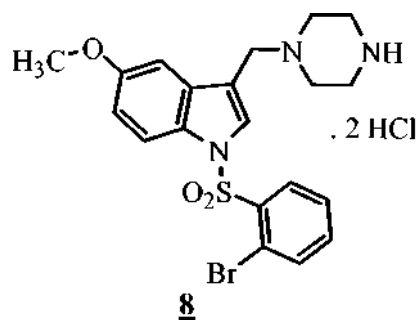


i tetrahydrofuran i nærvær av kaliumhydroksid for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indol med formel **6**;



Trinn (v): å rense 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indol med formel **6** ved å anvende isopropanol og metanol;

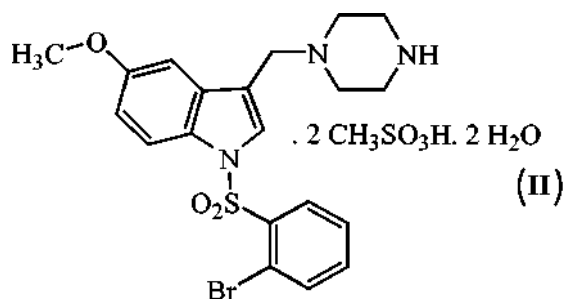
Trinn (vi): å omdanne det ovenfor oppnådde 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indolet med formel **6** i nærvær av absolutt etanol og vandig saltsyre for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperazinyl)metyl]-1H-indoldihydrokloridet med formel **8**;



Trinn (vii): det ovenfor oppnådde 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(piperazin-1-yl)metyl]-1H-indoldihydrokloridet med formel **8** løses opp i vann og gjøres basisk til pH 10,5 til 11 ved å tilsette 40 vekt-% lutløsning for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperazinyl)metyl]-1H-indol med formel (I).

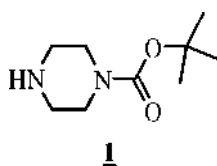
3. Forbindelse med generell formel (II),

3



4. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (II) ifølge krav 3, som omfatter:

5 **Trinn (i):** å reagere N-Boc-piperazin med formel 1

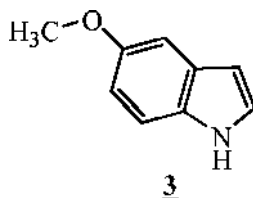


i nærvær av eddiksyre og vandig formaldehyd med formel 2 for å oppnå Mannich-addukt;

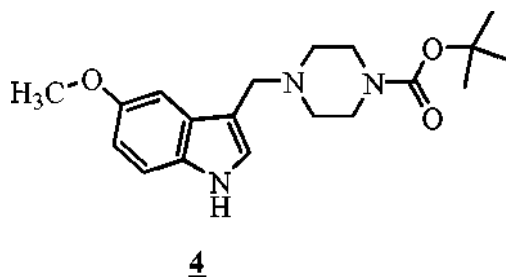


2

10 **Trinn (ii):** å reagere Mannich-adduktet med 5-metoksyindol med formel 3

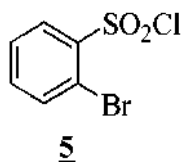


i nærvær av metanol for å oppnå 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indol med formel 4;

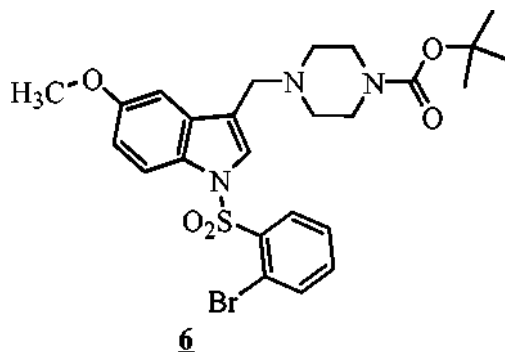


15 **Trinn (iii):** å rense 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indol med formel 4 ved anvendelse av n-heksan;

Trinn (iv): å reagere det ovenfor oppnådde 3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-5-metoksy-1H-indolet med formel 4 med 2-bromfenylsulfonylchlorid med formel 5;

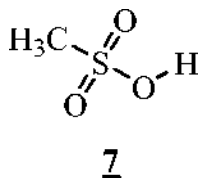


i tetrahydrofuran i nærvær av kaliumhydroksid for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indol med formel **6**;

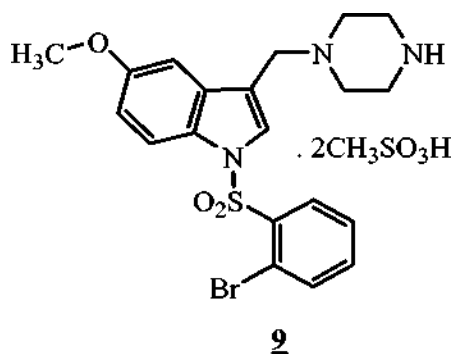


5 **Trinn (v):** å rense 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indol med formel **6** ved å anvende isopropanol og metanol;

Trinn (vi): å omdanne det ovenfor oppnådde 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-t-butyloksykarbonylpiperazin-4-yl)metyl]-1H-indolet med formel **6** i nærvær av aceton og
10 metansulfonsyre med formel **7**



for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperazinyl)metyl]-1H-indoldimesylat med formel **9**;



15 **Trinn (vii):** det ovenfor oppnådde 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperazinyl)metyl]-1H-indoldimesylatet med formel **9** løses opp i vann og aceton ved oppvarming til 55-60 °C for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(1-piperazinyl)metyl]-1H-indoldimesylatdihydrat med formel (II).

5. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge krav 1, og farmasøytisk akseptable eksipienser.
6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5, for anvendelse ved behandling av Alzheimers sykdom, oppmerksomhets- og hyperaktivitetsforstyrrelse, Parkinsons sykdom og schizofreni.
7. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse i behandling av sykdommer relatert til 5-HT₆-reseptor.
8. Forbindelsen ifølge krav 7 for anvendelse, hvori sykdommene relatert til 5-HT₆-reseptoren er valgt fra Alzheimers sykdom, oppmerksomhets- og hyperaktivitetsforstyrrelse, Parkinsons sykdom og schizofreni.
9. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge krav 3, og farmasøytisk akseptable eksipienser.
10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, for anvendelse ved behandling av Alzheimers sykdom, oppmerksomhets- og hyperaktivitetsforstyrrelse, Parkinsons sykdom og schizofreni.
11. Forbindelse ifølge krav 3, for anvendelse i behandling av sykdommer relatert til 5-HT₆-reseptor.
12. Forbindelsen ifølge krav 11 for anvendelse, hvori sykdommene relatert til 5-HT₆-reseptoren er valgt fra Alzheimers sykdom, oppmerksomhets- og hyperaktivitetsforstyrrelse, Parkinsons sykdom og schizofreni.
13. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, for fremstilling av et medikament for behandling av en forstyrrelse i sentralnervesystemet relatert til eller påvirket av 5-HT₆-reseptorene.
14. Forbindelse med formel (II) ifølge krav 3, for fremstilling av et medikament for behandling av en forstyrrelse i sentralnervesystemet relatert til eller påvirket av 5-HT₆-reseptorene.