



NORWAY

(12) Translation of
European patent specification

(19) NO

(11) NO/EP 4056557 B1

(51) Int Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.22
(86)	European Application Nr.	22164702.7
(86)	European Filing Date	2018.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2022.09.14
(30)	Priority	2017.06.30, WO, PCT/JP17/024211
(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
(62)	Divided application	EP3645513, 2018.06.29
(73)	Proprietor	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 2-9, Kanda Tsukasa-machi Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72)	Inventor	Kan, Keizo, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Takuwa, Masatoshi, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Tanaka, Hirotaka, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Fujiwara, Hideto, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Yamabe, Hokuto, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Matsuda, Satoshi, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Ohdachi, Kazuhiro, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Hanari, Taiki, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Menjo, Yasuhiro, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Urushima, Tatsuya, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan Fujita, Shigekazu, Osaka-shi, Osaka, 540-0021, Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

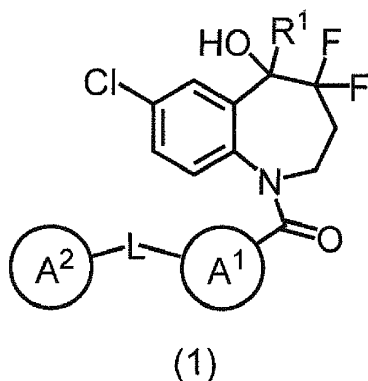
(54) Title **BENZAZEPINE DERIVATIVES USEFUL AS MEDICAMENTS**

(56) References

Cited:

EP-A1- 0 716 083, EP-A1- 2 495 236, US-A- 5 258 510, KAZUMI KONDO ET AL: "7-Chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoyl)-amino]benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine (OPC-41061): A Potent, Orally Active Nonpeptide Arginine Vasopressin V 2 Receptor Antagonist", BIOORG. MED. CHEM., vol. 7, 1 August 1999 (1999-08-01), pages 1743-1754, XP055503210,

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.** Benzazepinforbindelse med formel (1):

5

hvor R^1 er deuterium, OH, COOH, valgfritt substituert C_{1-6} alkyl, valgfritt substituert C_{1-6} alkyl-O-CO-, eller valgfritt substituert C_{2-6} alkenyl;

L er en direkte binding eller -C(=O)-NH-;

10

Ring A^1 er en hydrokarbonring eller heterosyklisk;

Ring A^2 er en hydrokarbonring eller heterosyklisk; og

hver av ringene A^1 og A^2 kan ha minst én substituent, eller et salt derav for anvendelse i behandling, forebygging og/eller diagnostisering av en sykdom valgt fra gruppen som består av Ménières sykdom, hypertensjon, ødem,

15

ascites, hjertesvikt, nyredysfunksjon, nyresvikt, polycystisk nyresykdom, syndrom med upassende vasopressinsekresjon, levercirrhose, hyponatremi, hypokalemi, diabetes, sirkulasjonssvikt, kinesia, vannmetabolismeforstyrrelse og iskemisk lidelse.

20

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor Ring A^1 er en mettet eller umettet 3- til 8-leddet monosyklisk hydrokarbonring, eller en mettet eller umettet 3- til 15-leddet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklus som omfatter som ringmedlem 1 til 5 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel,

25

Ring A^2 er en mettet eller umettet 3- til 8-leddet monosyklisk hydrokarbonring, eller en mettet eller umettet 3- til 15-leddet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklus som omfatter som ringmedlem 1 til 5 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og hver av ringene A^1 og A^2 kan ha minst én substituent, eller et salt derav.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, eller et salt derav, hvori Ring A¹ er en mettet eller umettet 3- til 8-leddet monosyklisk

5 hydrokarbonring, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatom 1 til 4 nitrogenatomer, en mettet eller umettet 7- til 15-leddet heterobisyklus som omfatter som ringheteroatomet 1 til 5 nitrogenatomer, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatom 1 eller 2 oksygenatomer og minst ett nitrogenatom, eller en mettet
10 eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatom 1 eller 2 svovelatomer og minst ett nitrogenatom,

Ring A² er en mettet eller umettet 3- til 8-leddet monosyklisk hydrokarbonring, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatom 1 til 4 nitrogenatomer, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet
15 heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatomet 1 eller 2 oksygenatomer, en mettet eller umettet 7- til 12-leddet heterocyklus omfattende som ringheteroatomet 1 til 3 oksygenatomer, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus omfattende som ringheteroatomet 1 eller 2 svovelatomer, en mettet eller umettet 7- til 15-leddet heterobisyklisk
20 som omfatter som ringheteroatomet 1 til 5 nitrogenatomer, en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatom 1 eller 2 oksygenatomer og minst ett nitrogenatom, eller en mettet eller umettet 5- eller 6-leddet heteromonocyklus som omfatter som ringheteroatomet 1 eller 2 svovelatomer og minst ett nitrogenatom, og
25 hver av ringene A¹ og A² kan ha minst én substituent.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori Ring A¹ er benzen, pyridin, pyrazin eller tetrahydroisokinolin og Ring A¹ kan ha 1 til 4 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O-, halogen og okso;

Ring A² er benzen, pyridin, furan, tiofen eller tetrahydroisokinolin og Ring A² kan ha 1 til 4 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O-, valgfritt substituert C₃₋₆ cykloalkyl, halogen, okso, valgfritt substituert fenyl, og valgfritt
35 substituert pyridyl,

forutsatt at når Ring A² har flere substituenten på sine ringkarbonatomer, så kan substituentene kombineres med karbonatomene for å danne C₃₋₆ sykloalkyl; eller et salt derav.

5 **5.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 4, hvori, i Ring A¹, en substituent av den valgfritt substituerte C₁₋₆ alkyl eller valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O- er hver uavhengig lik eller forskjellig 1 til 3 grupper valgt fra gruppen bestående av halogen og C₁₋₆ alkyl-O-,
i Ring A², en substituent av den valgfritt substituerte C₁₋₆ alkyl eller valgfritt
10 substituert C₁₋₆ alkyl-O- er hver uavhengig lik eller forskjellig 1 til 3 halogen, en substituent av den valgfritt substituerte C₃₋₆ sykloalkyl er lik eller forskjellig 1 til 3 halogen, en substituent av den valgfritt substituerte fenyl er 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl og C₁₋₆ alkyl-O-, og en substituent av den valgfritt substituerte pyridylen er lik eller forskjellig 1 til 3 halogen, eller et salt
15 derav.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R¹ er deuterium; OH; COOH; C₁₋₆ alkyl valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av valgfritt substituert amino, valgfritt substituert C₁₋₆
20 alkyl-O-, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-SO₂-O-, valgfritt substituert silyl-O-, OH, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-COO-, tetrahydropyranyl-O-, tiazolyl og pyridyl; valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O-CO-; eller valgfritt substituert C₂₋₆ alkenyl,
den valgfritt substituerte amino er amino valgfritt substituert med 1 eller 2 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkyl valgfritt
25 substituert med OH, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-SO₂-, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O-CO- og benzyl-O-CO-,
den valgfritt substituerte C₁₋₆ alkyl i den valgfritt substituerte C₁₋₆ alkyl-O-, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-SO₂-, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-SO₂-O-, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-COO-, og valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl-O-CO- er
30 C₁₋₆ alkyl valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl-O-, valgfritt substituert fenyl, valgfritt substituert fenyl-SO₂-NH- og naftalenyl-SO₂-NH-, den valgfritt substituerte fenylen er fenyl valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl og NO₂,
35 den valgfritt substituerte silyl-O- er silyl-O- valgfritt substituert med samme eller forskjellige 1 til 3 C₁₋₆ alkyl, og

den valgfritt substituerte C_{2-6} alkenyl er C_{2-6} alkenyl valgfritt substituert med samme eller forskjellige 1 til 3 halogener, eller et salt derav.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R^1 er
5 deuterium; OH; eller C_{1-6} alkyl valgfritt substituert med valgfritt substituert amino, valgfritt substituert C_{1-6} alkyl-O- eller OH,

den valgfritt substituerte amino er amino valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl valgfritt substituert med OH, og

den valgfritt substituerte C_{1-6} alkyl-O- er C_{1-6} alkyl-O- valgfritt substituert med
10 samme eller forskjellige 1 til 3 halogener, eller et salt derav.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R^1 er C_{1-6} alkyl substituert med OH, eller et salt derav.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori Ring A^1 er benzen valgfritt substituert med halogen, C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halogen- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, halogen- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O-halogen- C_{1-6} alkyl-O- eller halogen- C_{1-6} alkyl-O-halogen- C_{1-6} alkyl-O-; pyridin valgfritt substituert med halogen; pyrazin; eller tetrahydroisokinolin valgfritt
20 substituert med okso; og

Ring A^2 er benzen valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halogen- C_{1-6} alkyl-O-, C_{3-6} cykloalkyl, valgfritt substituert fenyl og pyridyl, den valgfritt substituerte fenylen er fenyl valgfritt substituert med halogen, C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O- eller halogen- C_{1-6} alkyl-O-; pyridin valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl eller fenyl; furan valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl; tiofen valgfritt substituert med C_{1-6} alkyl; eller tetrahydroisokinolin valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C_{1-6} alkyl og okso, forutsatt at når tetrahydroisokinolin har flere C_{1-6} alkylgrupper på ringkarbonatomene, kan C_{1-6} alkylgruppene kombineres med karbonatomene for å danne C_{3-6} cykloalkyl, eller et salt derav.
30

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R^1 er C_{1-6} alkyl substituert med OH,

35 Ring A^1 er benzen valgfritt substituert med halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O- eller C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-; eller pyridin valgfritt substituert med halogen, og

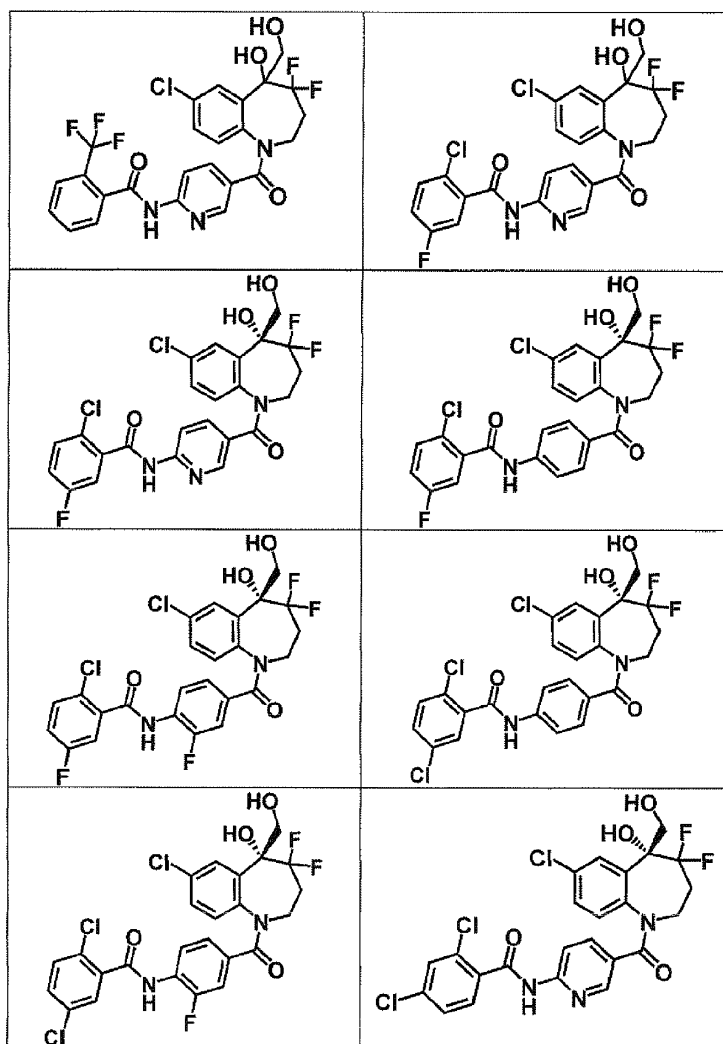
Ring A² er benzen valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, halogen-C₁₋₆ alkyl-O-, C₃₋₆ cykloalkyl, valgfritt substituert fenyl og pyridyl, den valgfritt substituerte fenylene er fenyl valgfritt substituert med halogen, C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O- eller halogen-C₁₋₆ alkyl-O-, eller et salt derav.

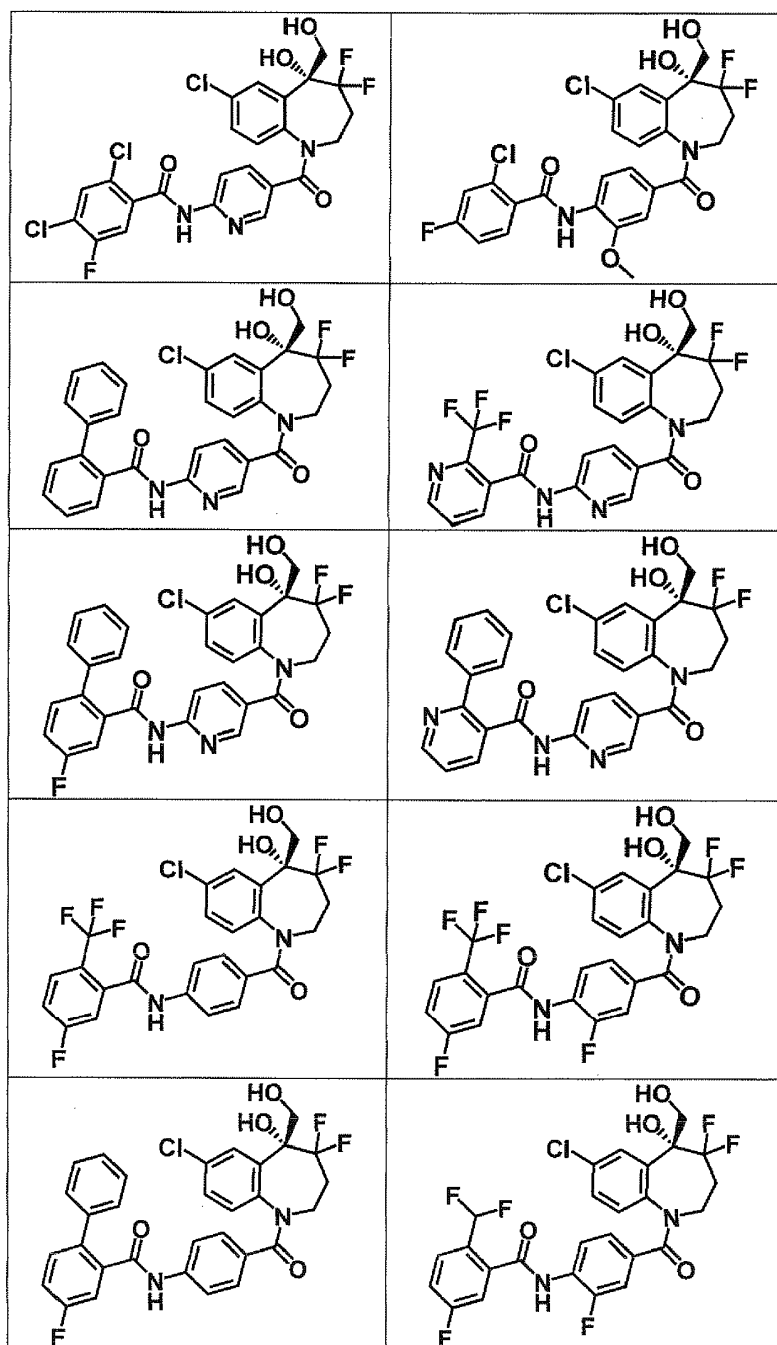
11. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori R¹ er C₁₋₆ alkyl substituert med OH,

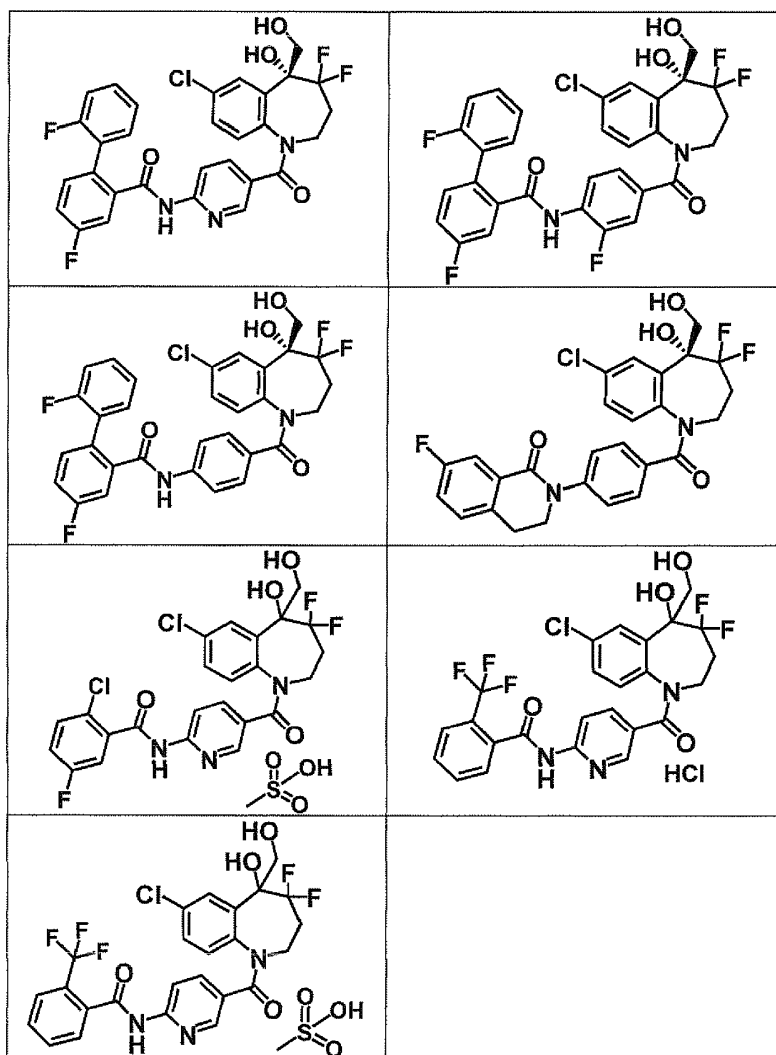
Ring A¹ er benzen valgfritt substituert med halogen, C₁₋₆ alkyl-O- eller halogen-C₁₋₆ alkyl-O-; eller pyridin, og
Ring A² er benzen valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl og fenyl valgfritt substituert med halogen; pyridin valgfritt substituert med fenyl eller halogen-C₁₋₆ alkyl; eller tetrahydroisokinolin valgfritt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen og okso, eller et salt derav.

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori L er -C(=O)-NH-, eller et salt derav.

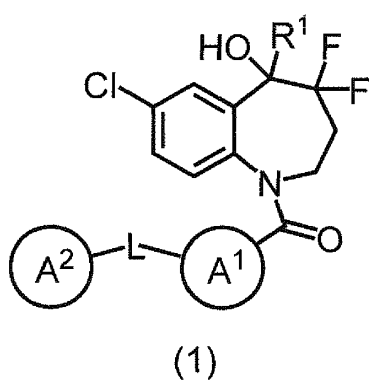
13. Forbindelsen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, som er en forbindelse valgt fra den følgende forbindelsesgruppe eller et salt derav







14. En benzazepinforbindelse med formel (1):



5

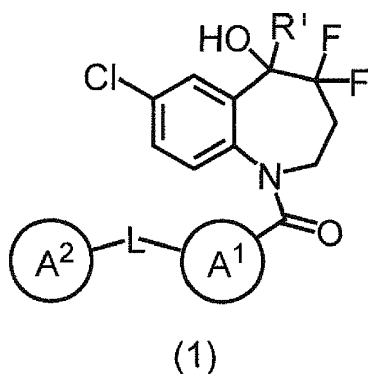
hvor R^1 er deuterium, OH, COOH, valgfritt substituert C_{1-6} alkyl, valgfritt substituert C_{1-6} alkyl-O-CO-, eller valgfritt substituert C_{2-6} alkenyl;

L er en direkte binding eller $-C(=O)-NH-$;

Ring A¹ er en hydrokarbonring eller heterosyklisk;
 Ring A² er en hydrokarbonring eller heterosyklisk; og
 hver av ringene A¹ og A² kan ha minst én substituent, eller et salt derav for
 bruk som et medikament.

5

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en benzazepinforbindelse med formel
 (1):



- 10 hvori R¹ er deuterium, OH, COOH, valgfritt substituert C₁₋₆ alkyl, valgfritt substituert
 C₁₋₆ alkyl-O-CO-, eller valgfritt substituert C₂₋₆ alkenyl;
 L er en direkte binding eller -C(=O)-NH-;
 Ring A¹ er en hydrokarbonring eller heterosyklisk;
 Ring A² er en hydrokarbonring eller heterosyklisk; og
 15 hver av ringene A¹ og A² kan ha minst én substituent, eller et salt derav.