



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2951183 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.13
(86)	European Application Nr.	14703747.7
(86)	European Filing Date	2014.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.09
(30)	Priority	2013.01.29, US, 201361757903 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Aptinyx Inc., 1801 Maple Avenue, Suite 4300, Evanston, IL 60201, USA
(72)	Inventor	LOWE, John, A., III, 28 Cove Side Lane, Stonington, CT 06378, USA KHAN, M., Amin, 720 Oakton Street3A, Evanston, IL 60202, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

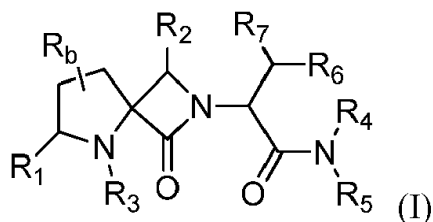
(54) Title **SPIRO-LACTAM NMDA RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2010/033757

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. En forbindelse representert ved formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer og / eller et N-oksyd derav, hvor

R_b er valgt fra gruppen bestående av H, halogen, hydroksyl, cyano og C_1 - C_6 alkyl;

R_1 er H eller C_1 - C_6 alkyl;

R_2 er H eller C_1 - C_6 alkyl;

R_3 er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 alkyl og en nitrogenbeskyttelsesgruppe;

hvor nitrogenbeskyttelsesgruppen er valgt fra gruppen bestående av 9-fluorenylmetyloksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, karbobenzylloksykarbonyl, p-metoksybenzylloksykarbonyl, acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl, benzyl, p-metoksybenzyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, trifenylmetyl, p-toluensulfonyl, $-C(O)OR_{31}$ og $-C(O)R_{32}$; hvori

R_{31} er valgt fra gruppen bestående av C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_{10} sykloalkyl, $-CH_2$ - C_3 - C_{10} sykloalkyl, $-CH_2$ -fenyl og $-CH_2$ -pyridyl, hvor et hvilket som helst nevnt sykloalkyl eventuelt er substituert med fra 1-3 uavhengig valgt C_1 - C_3 alkyl, og hvor fenyl-et eventuelt er substituert med fra 1-2 substituenten uavhengig valgt fra C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoksy, C_1 - C_3 haloalkoksy, nitro, halo, SO_2Me , cyano og $-OC(O)CH_3$; og

R_{32} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, fenyl og pyridyl, hvor fenyl-et eventuelt er substituert med fra 1-2 substituenten uavhengig valgt fra C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoksy, C_1 - C_3 haloalkoksy, nitro, halo, SO_2Me , cyano og $-OC(O)CH_3$;

R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 alkyl, X og $-C_1$ - C_6 alkyl-X, hvor X er valgt fra gruppen bestående av:

(i) C_3 - C_6 sykloalkyl;

(ii) heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer hvor 1, 2 eller 3 av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C₁-C₃ alkyl), O og S; og

(iii) heterosyklyl innbefattende fra 3 til 6 ringatomer hvor 1, 2 eller 3 av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C₁-C₃ alkyl), O og S; og

(iv) fenyl;

hvor C₃-C₆ sykloalkyl og heterosyklyl er hver eventuelt substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, okso, C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkoksyl og -N(R')R'; og heteroaryl og fenyl er hver eventuelt substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkoksyl og -N(R')R';

eller R₄ og R₅ sammen med nitrogen-et som de er festet til, dannes:

heterosyklyl innbefattende fra 4 til 6 ringatomer; hvori heterosyklyl-et innbefatter ikke mer enn to ring heteroatomer (inkludert nitrogenatomet festet til R₄ og R₅), og det andre ringheteroatomet, når det er tilstede, er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C₁-C₃ alkyl), O og S; og hvor heterosyklyl-en eventuelt er substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, okso, C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkoksyl og -N(R')R'; eller

heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer; hvori heteroaryl-et innbefatter ikke mer enn fire ring heteroatomer (inkludert nitrogenatomet festet til R₄ og R₅), og hvert ytterligere ringheteroatom, når det er tilstede, er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C₁-C₃ alkyl), O og S; og hvor heteroaryl-et eventuelt er substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkoksyl og -N(R')R'; R₆ er valgt fra gruppen bestående av -OH, C₁-C₆ alkoksyl, -OC(O)-C₁-C₆ alkyl, -OC(O) fenyl og -N(R')R';

R' er uavhengig valgt for hver forekomst fra H og C₁-C₆ alkyl; og

R₇ er H eller C₁-C₆ alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R₁ er H, og / eller hvor R₂ er H.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R_3 er H; eller hvor R_3 er en nitrogenbeskyttelsesgruppe.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor R_3 har formel:

a) $-C(O)OR_{31}$; eller

b) $C(O)R_{32}$.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor:

a) R_{31} er C_1 - C_6 alkyl, eventuelt hvor R_{31} er *tert*-butyl; eller

b) R_{32} er C_1 - C_6 alkyl, eventuelt hvor R_{32} er $-CH_3$ eller *iso*-propyl.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor R_4 og R_5 er hver H.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor en av R_4 og R_5 er H, og den andre er $-C_1$ - C_6 alkyl-X.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 7, hvor $-C_1$ - C_6 alkyl-X er $-CH_2-X$.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 7-8, hvor X er fenyl eller heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer hvor 1, 2 eller 3 av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, $N(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, O og S; hver eventuelt substituert med fra 1-3 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, hydroksyl, C_1 - C_6 alkoksy og $-N(R')R'$.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor R_4 og R_5 sammen med nitrogen-et som de er festet til, dannes:

heterosyklyl innbefattende fra 4 til 6 ringatomer; hvor heterosyklyl-et innbefatter ikke mer enn to ringheteroatomer (inkludert nitrogenatomet festet til R_4 og R_5), og det andre ringheteroatomet, når det er tilstede, er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, $N(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, O og S; og hvor heterosyklyl-et eventuelt er substituert med fra 1-3 substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, okso, C_1 - C_6 alkyl, hydroksyl, C_1 - C_6 alkoksy og $-N(R')R'$; eller

heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer; hvor heteroaryl-et innbefatter ikke mer enn fire ringheteroatomer (inkludert nitrogenatomet festet til R_4 og R_5), og hvert ytterligere ringheteroatom, når det er tilstede, er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C_1 - C_3 alkyl), O og S; og hvor heteroaryl-et eventuelt er substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, hydroksyl, C_1 - C_6 alkoksy og $-N(R')R'$.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

a) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er H; og R_4 og R_5 tilsammen danner en pyrrolidinyllring;

b) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er H; og R_4 og R_5 er H;

c) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er H; og en av R_4 og R_5 er H, og den andre er $-CH_2-X$, hvor X er fenyl eller heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer hvor 1, 2 eller 3 av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C_1 - C_3 alkyl), O og S; hvor hver fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, hydroksyl, C_1 - C_6 alkoksy og $-N(R')R'$;

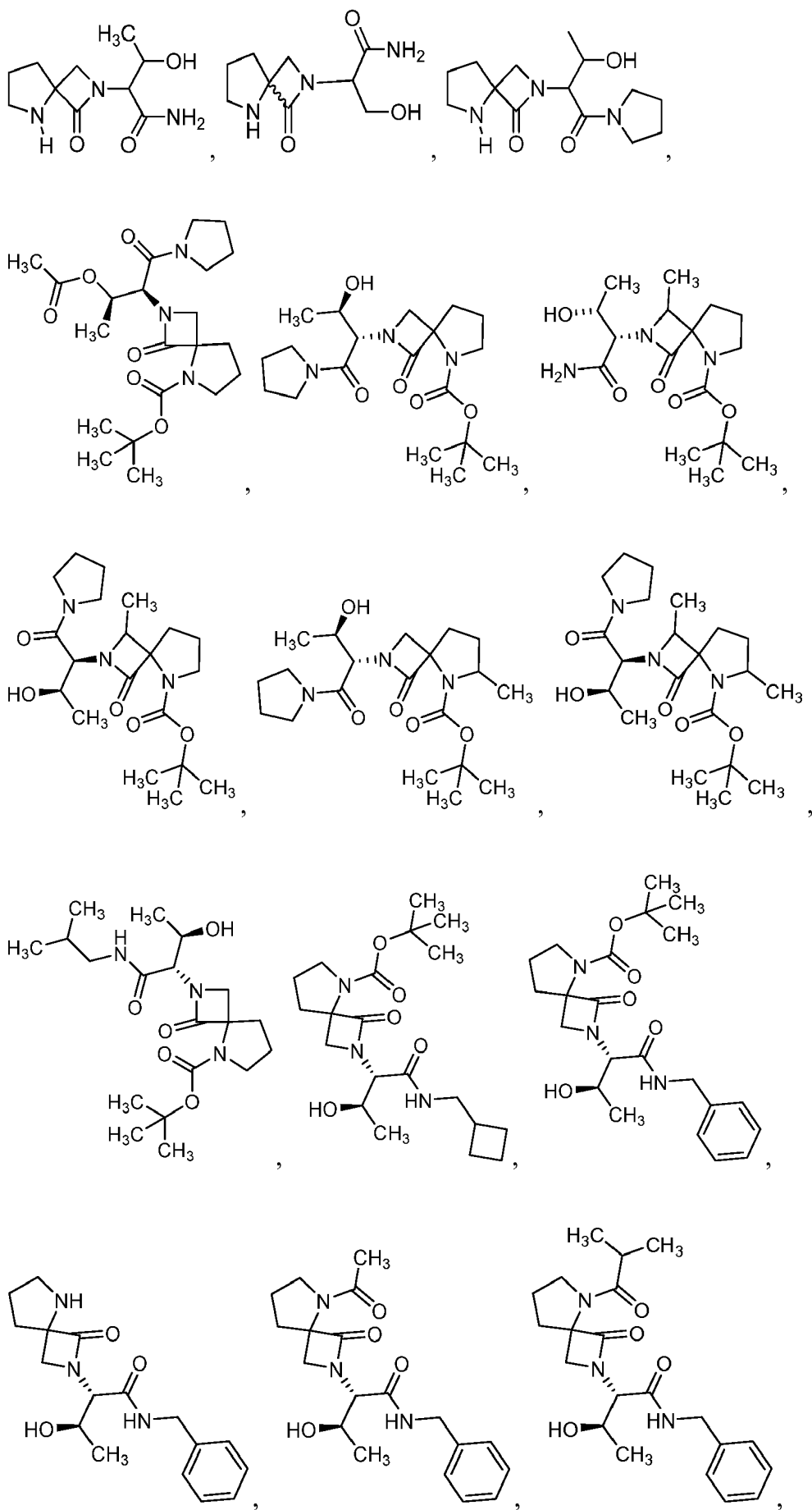
d) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er nitrogenbeskyttelsesgruppe; og R_4 og R_5 tilsammen danner en pyrrolidinyllring;

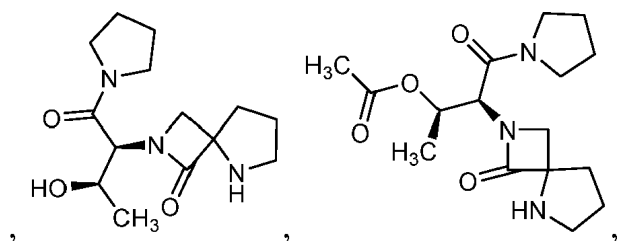
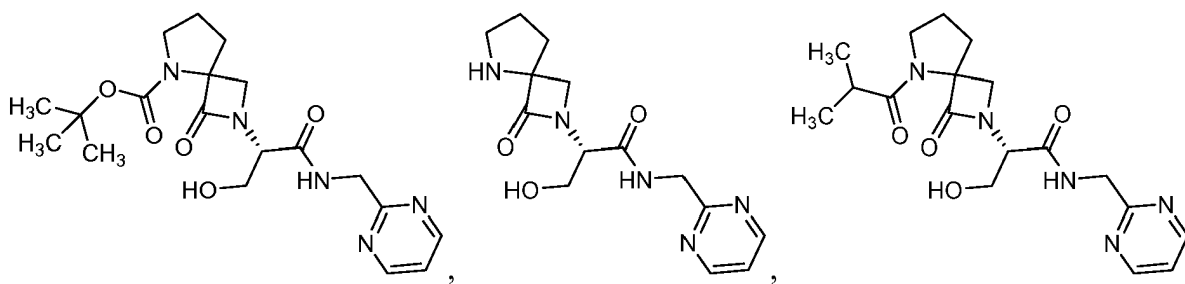
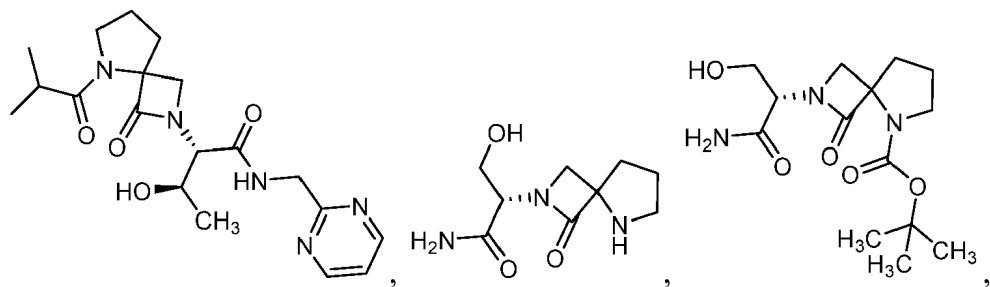
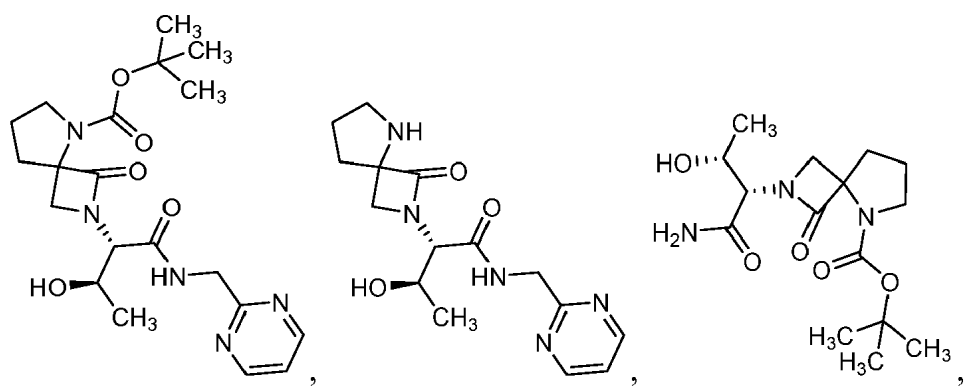
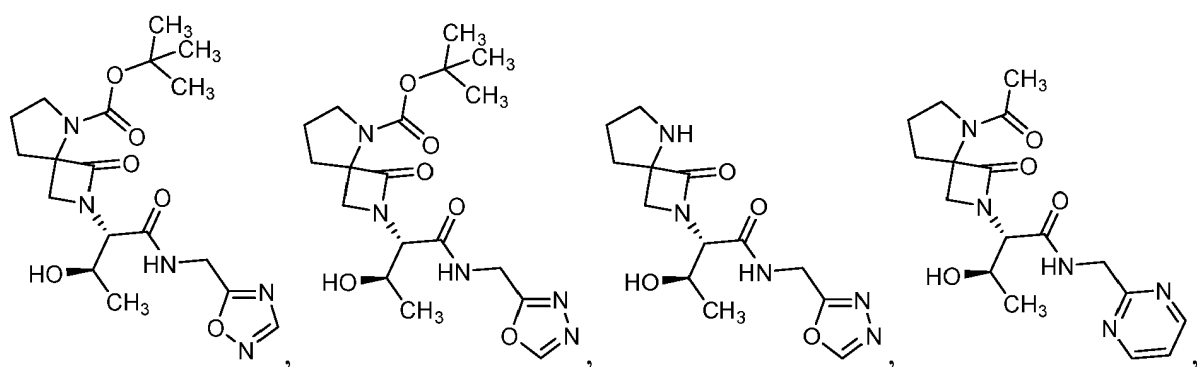
e) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er nitrogenbeskyttelsesgruppe; og R_4 og R_5 er H; eller

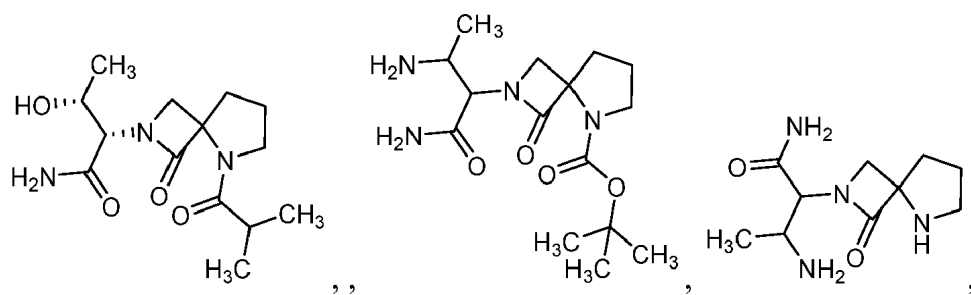
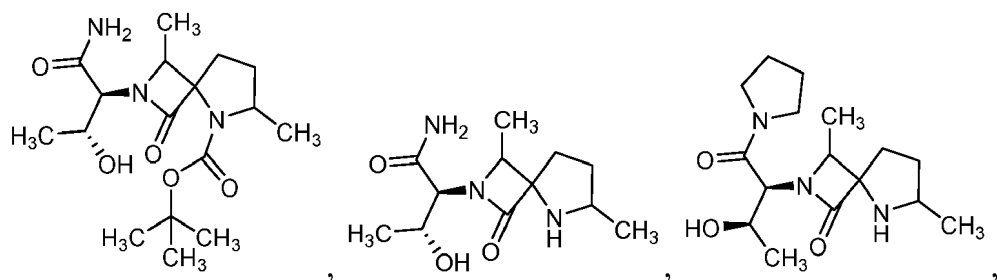
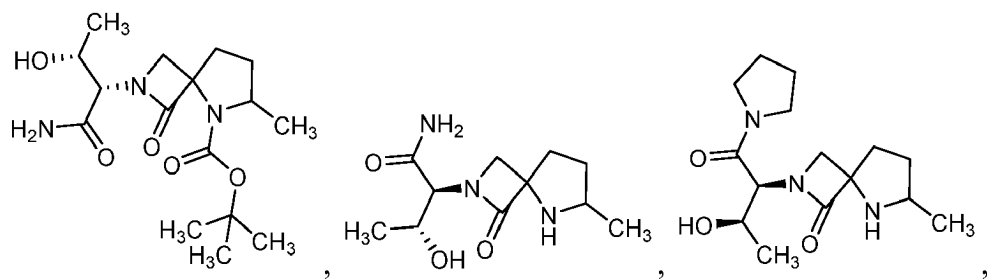
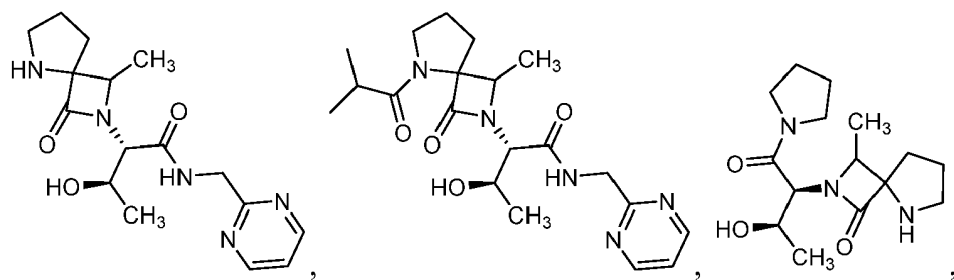
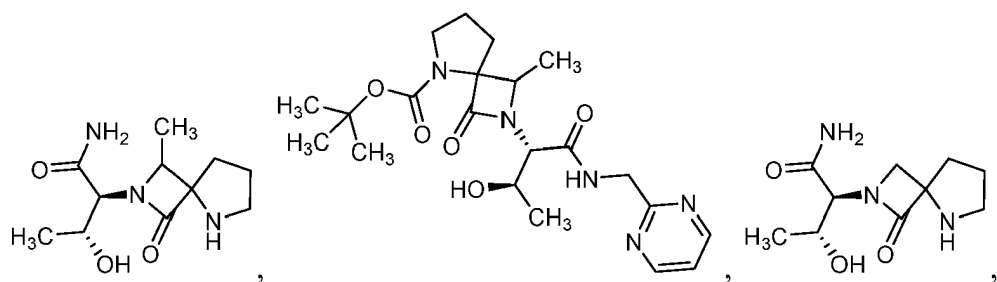
f) R_1 er H eller CH_3 ; R_2 er H eller CH_3 ; R_3 er nitrogenbeskyttelsesgruppe; og en av R_4 og R_5 er H, og den andre er $-CH_2-X$, hvor X er fenyl eller heteroaryl innbefattende fra 5 til 6 ringatomer hvor 1, 2 eller 3 av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, NH, N(C_1 - C_3 alkyl), O og S; hvor eventuelt substituert med fra 1-3 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, hydroksyl, C_1 - C_6 alkoksy og $-N(R')R'$.

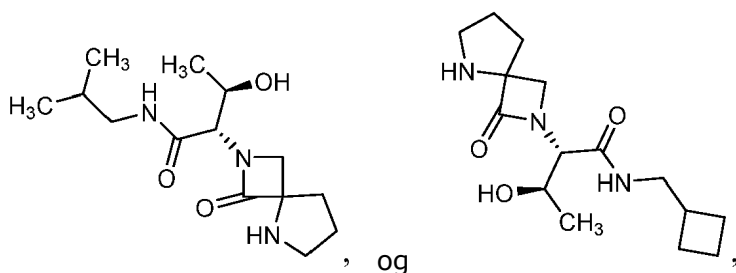
12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor R_6 er valgt fra gruppen bestående av $-OH$, C_1 - C_6 alkoksy, $-OC(O)-C_1-C_6$ alkyl og $-OC(O)$ fenyl, eventuelt hvor R_6 er $-OH$; og / eller hvor R_7 er C_1 - C_6 alkyl, eventuelt hvor R_7 er $-CH_3$.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av









eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer og / eller et N-oksyd derav.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor R_4 og R_5

a) er H; eller

b) tilsammen danner en 4 eller 5-leddet heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidin, pyrrolidin, pyrazolidin, isooksazolidin, imidazolidin, oksazolidin, tiazolidin og isotiazolidin; eller

c) tilsammen danner en heteroaromatisk ring valgt fra gruppen bestående av imidazol, pyrazol, oksazol, isoksazol, tiazol, pyridin, diazin, oksazin og tiazin.

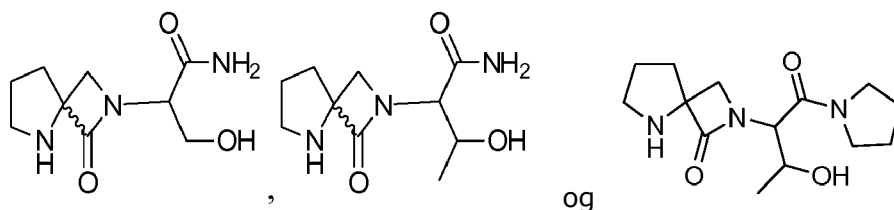
15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor R_4 og R_5 tilsammen danner en pyrrolidinring.

16. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

a) R_1 er H; R_2 er H; R_3 er H; og R_4 og R_5 tilsammen danner en pyrrolidinring; eller

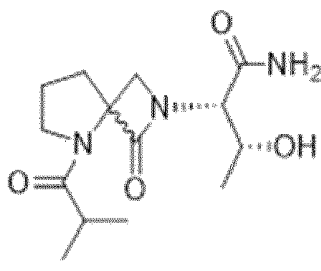
b) R_1 er H; R_2 er H; R_3 er H; og R_4 og R_5 er H.

17. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:



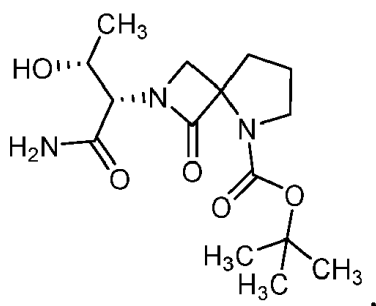
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer og / eller et N-oksyd derav.

18. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer og / eller et N-oksyd derav.

19. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer og / eller et N-oksyd derav.

20. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, og et farmasøytisk akseptabelt eksipiens.

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20, egnet for oral administrering, eller egnet for intravenøs administrering.

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av depresjon, Alzheimers sykdom, oppmerksomhetssvikt, schizofreni eller angst hos en pasient som trenger det.