



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3096790 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.10
(86)	European Application Nr.	15700726.1
(86)	European Filing Date	2015.01.20
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.30
(30)	Priority	2014.02.04, EP, 14153880 2014.02.04, EP, 14153887 2014.09.03, EP, 14183324 2014.10.02, EP, 14187429 2014.01.21, US, 201461929795 P 2014.12.15, US, 201462091668 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	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(72)	Inventor	KLEIN, Brian, D, c/o: Neuroadjuvants Inc.417 Wakara WaySuite 3510, Salt Lake City, UT 84108, USA LAVREYSEN, Hilde, c/o: Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia PYPE, Stefan, Maria, Christiaan, c/o: Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia TWYMAN, Roy, E, c/o: Janssen R&D US1125 Trenton-Harbourton RoadPO BOX 300, Titusville, New Jersey NJ 08560, USA

VAN OSSELAER, Nancy, Eulalie, Sylvain, c/o: Janssen Pharmaceutica
 NVTurnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia
 WHITE, H., Steven, c/o: Neuroadjuvants Inc.417 Wakara Way, Suite 3510, Salt
 Lake City, UT 84108, USA
 CEUSTERS, Marc, André, c/o: Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, B-
 2340 Beerse, Belgia
 CID-NÚÑEZ, José, Maria, c/o: Janssen-Cilag S.A.Calle Jarama75 Poligono
 Industrial, E-45007 Toledo, Spania
 TRABANCO-SUÁREZ, Andrés, Avelino, c/o: Janssen-Cilag S.A.Calle Jarama75
 Poligono Industrial, E-45007 Toledo, Spania
 BONE, Roger, Francis, c/o: London Innovation Centre1 Chapel Place, London W1G
 DBG, Storbritannia

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATIONS COMPRISING POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OR ORTHOSTERIC AGONISTS OF METABOTROPIC GLUTAMATERGIC RECEPTOR SUBTYPE 2 AND THEIR USE**

(56) References
 Cited:

WO-A1-2009/033704
 EP-A1- 2 462 990
 US-A1- 2011 237 602
 WO-A1-2015/032790
 WO-A1-2010/130424
 WO-A1-01/39779
 WO-A1-2014/078568
 WO-A1-97/18199
 WO-A2-03/104217
 Cecilie Johannessen Landmark ET AL: "Modifications of Antiepileptic Drugs for Improved Tolerability and Efficacy", Perspectives in medicinal chemistry , 2008(2), 10 April 2008 (2008-04-10), pages 21-39, XP055113204, Retrieved from the Internet:
 URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746576/pdf/pmc-2008-021.pdf> [retrieved on 2014-04-09]
 PRICE M J: "Levetiracetam in the Treatment of Neuropathic Pain: Three Case Studies", CLINICAL JOURNAL OF PAIN, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 33-36, XP008095827, ISSN: 0749-8047, DOI: 10.1097/00002508-200401000-00007
 KLITGAARD H: "ANTIEPILEPTIC DRUG DISCOVERY: LESSONS FROM THE PAST AND FUTURE CHALLENGES", ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA. SUPPLEMENTUM, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 181, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 68-72, XP009078178, ISSN: 0065-1427
 PIAZZINI A ET AL: "Levetiracetam: An improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy", EPILEPSY RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 68, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 181-188, XP027974358, ISSN: 0920-1211 [retrieved on 2006-03-01]
 MYHRER TROND ET AL: "Capacities of metabotropic glutamate modulators in counteracting soman-induced seizures in rats", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 718, no. 1, 7 September 2013 (2013-09-07), pages 253-260, XP028754545, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2013.08.024

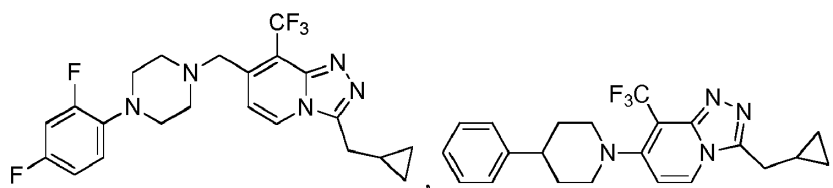
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

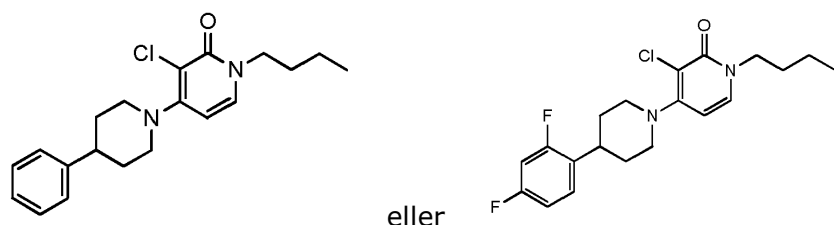
(a) en synaptisk vesikkelprotein 2a («SV2A») ligand valgt fra gruppen bestående av

5 levetiracetam, brivaracetam og seletracetam; og

(b) en positiv allosterisk modulator av den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 valgt fra en forbindelse som har formelen



10



eller

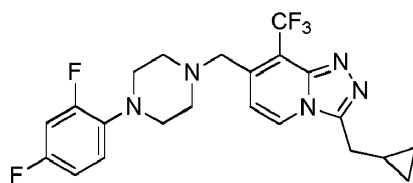
;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat derav.

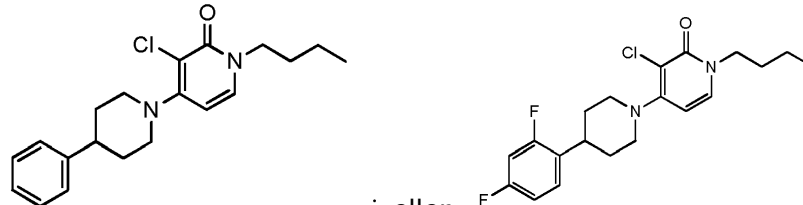
2. Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori SV2A-liganden er levetiracetam eller brivaracetam.

15

3. Kombinasjonen ifølge krav 1 eller 2, hvori den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 er



eller et hydrokloridsalt derav;



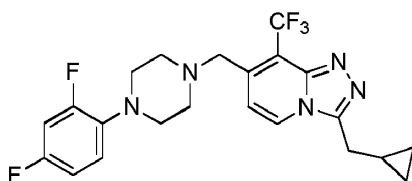
; eller

.

20

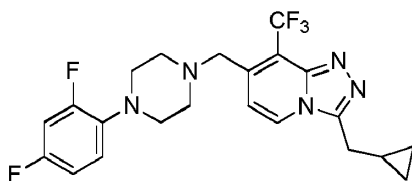
4. Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2

er



eller et hydrokloridsalt derav.

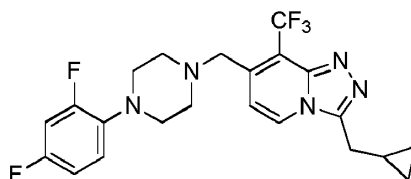
- 5 **5.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 er



eller et hydrokloridsalt derav; og SV2A-liganden er levetiracetam.

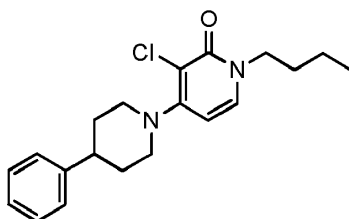
10

- 6.** Kombinasjonen ifølge krav 5, hvori levetiracetam og den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 av formel (forbindelse nr. 1)



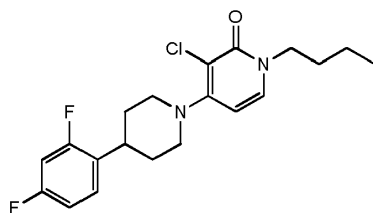
- 15 (forbindelse nr. 1), eller et hydrokloridsalt derav; er i et fast doseforhold av (a) levetiracetam: (b) (forbindelse nr. 1) eller et hydrokloridsalt derav, på mellom 1:3 til 3:1, beregnet på ED₅₀-verdiene for de individuelle komponentene.

- 20 **7.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 er

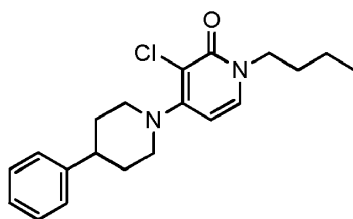


- 25 **8.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den positive allosteriske modulatorene til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2

er

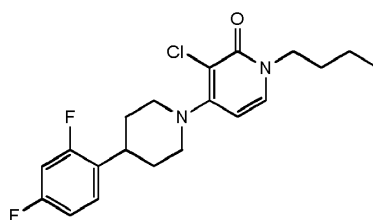


- 5 **9.** Kombinasjonen ifølge krav 7, hvori den positive allosteriske modulatoren til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 er



og SV2A-liganden er levetiracetam.

- 10 **10.** Kombinasjonen ifølge krav 8, hvori den positive allosteriske modulatoren til den metabotropiske glutamatergiske reseptorundertypen 2 er



og SV2A-liganden er levetiracetam.

- 15 **11.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, formulert som en kombinert farmasøytisk sammensetning.

20

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, formulert i separate farmasøytiske sammensetninger.

- 14.** Fremgangsmåte for fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 eller 12, hvori kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 blandes intimt med en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 25

- 5 **15.** Produkt som omfatter kombinasjonen av SV2A-liganden og en positiv allosterisk modulator av den metabotropiske glutamatergiske reseptorsubtypen 2, som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 10, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell bruk i behandling eller forebygging av epilepsi; nevropatisk smerte; migrene eller resistent hodepine; og bipolare og relaterte lidelser.
- 10 **16.** Kombinasjon som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 11 til 13, for anvendelse som et medikament.
- 15 **17.** Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 11 til 13, for anvendelse i forebygging av epileptogenese.
- 20 **18.** Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandling eller forebygging av epilepsi; nevropatisk smerte; migrene eller resistent hodepine; og bipolare og relaterte lidelser.
- 25 **19.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 18, til behandling eller forebygging av epilepsi.
- 30 **20.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 19, hvori epilepsi er behandlingsresistent epilepsi.
- 35 **21.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 19, hvori epilepsi er epilepsi med fokale anfall med eller uten generalisering.
- 22.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 19, hvori epilepsi er epilepsi med generaliserte anfall.
- 23.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 19, hvori epilepsi er epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall.
- 24.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse som et nevrobeskyttelsesmiddel.
- 25.** Farmasøytisk produkt eller en kommersiell pakke som omfatter en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 sammen med instruksjoner for samtidig,

separat eller sekvensiell anvendelse derav i behandling eller forebygging av epilepsi; nevropatisk smerte; migrene eller resistent hodepine; og bipolare og relaterte lidelser.