



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3143025 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

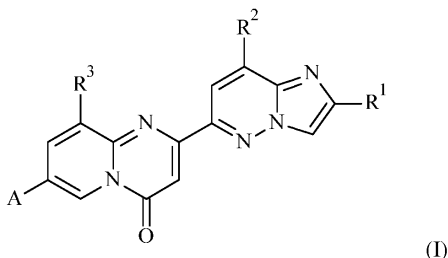
(21)	Translation Published	2019.12.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.09
(86)	European Application Nr.	15721701.9
(86)	European Filing Date	2015.05.11
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.22
(30)	Priority	2014.05.15, US, 201461993839 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 Validation States:	MA
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits PTC Therapeutics, Inc., 100 Corporate Court,, South Plainfield, NJ 07080, USA
(72)	Inventor	RATNI, Hasane, 4 Louis Pasteur, 68440 Habsheim, Frankrike GREEN, Luke, Jungstrasse 20, 4056 Basel, Sveits NARYSHKIN, Nikolai A., 101 Windsong Circle, East Brunswick, NJ 08816, USA WEETALL, Marla L., 70 Burnham Parkway, Morristown, NJ 07960, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS FOR TREATING SPINAL MUSCULAR ATROPHY
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/019326 WO-A2-2013/119916 WO-A2-2009/151546

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. Forbindelsen med formel (I)



hvor

R^1 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^2 er hydrogen, cyano, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -halogenalkyl eller C_{3-8} -sykloalkyl;

R^3 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller C_{3-8} -sykloalkyl;

A er N-heterosykloalkyl eller $NR^{12}R^{13}$, hvor N-heterosykloalkyl omfatter 1 eller 2 nitrogenringatomer og eventuelt substitueres med 1, 2, 3 eller 4 substituenten valgt fra R^{14} ;

R^{12} er heterosykloalkyl omfattende 1 nitrogenringatom, hvor heterosykloalkyl eventuelt substitueres med 1, 2, 3 eller 4 substituenten valgt fra R^{14} ;

R^{13} er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller C_{3-8} -sykloalkyl;

R^{14} velges uafhængig fra hydrogen, C_{1-7} -alkyl, amino, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{3-8} -sykloalkyl og heterosykloalkyl eller to R^{14} som sammen danner C_{1-7} -alkylen;

med forbehold om at hvis A er N-heterosykloalkyl omfattende kun 1 nitrogenringatom, så er mindst én R^{14} -substituent amino eller amino- C_{1-7} -alkyl; og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor

R^1 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

R^2 er hydrogen, cyano, C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -halogenalkyl eller C_{3-8} -sykloalkyl;

R^3 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller C_{3-8} -sykloalkyl;

A er N-heterosykloalkyl omfattende 1 eller 2 nitrogenringatomer, hvori N-heterosykloalkyl eventuelt substitueres med 1, 2, 3 eller 4 substituenten valgt fra R^{14} ;

R^{14} velges uavhengig fra hydrogen, C_{1-7} -alkyl, amino, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{3-8} -sykloalkyl og heterosykloalkyl eller to R^{14} som sammen danner C_{1-7} -alkylen;

med forbehold om at hvis A er N-heterosykloalkyl omfattende kun 1 nitrogenringatom, så er minst én R^{14} -substituent amino eller amino- C_{1-7} -alkyl; og farmasøytisk akseptable salter derav.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori R^1 er C_{1-7} -alkyl.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^1 er metyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^2 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl.

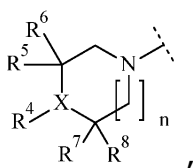
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^2 er hydrogen eller metyl.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^3 er hydrogen eller metyl.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^{14} velges uavhengig fra C_{1-7} -alkyl og heterosykloalkyl eller to R^{14} som sammen danner C_{1-7} -alkylen.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R^{14} velges uavhengig fra metyl, etyl og pyrrolidinyll eller to R^{14} som sammen danner etylen.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori A er



hvor

- X er N eller CH;
 R^4 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$;
 R^5 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
 R^6 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
 R^7 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
 R^8 er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
 R^9 og R^{10} velges uafhængig fra hydrogen, C_{1-7} -alkyl og C_{3-8} -sykloalkyl;
n er 0, 1 eller 2;
m er 0, 1, 2 eller 3;

eller R^4 og R^5 sammen danner C_{1-7} -alkylen;

eller R^4 og R^7 sammen danner C_{1-7} -alkylen;

eller R^5 og R^6 sammen danner C_{2-7} -alkylen;

eller R^5 og R^7 sammen danner C_{1-7} -alkylen;

eller R^5 og R^9 sammen danner C_{1-7} -alkylen;

eller R^7 og R^8 sammen danner C_{2-7} -alkylen;

eller R^7 og R^9 sammen danner C_{1-7} -alkylen;

eller R^9 og R^{10} sammen danner C_{2-7} -alkylen;

med forbehold om at hvis X er CH, så er R^4 $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; og

med forbehold om at hvis X er N og R^4 er $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, så er m 2 eller 3.

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvor X er N.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 10 til 11, hvor n er 1.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 10 til 12, hvor R^4 er hydrogen.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 10 til 13, hvor R^7 er hydrogen eller metyl.

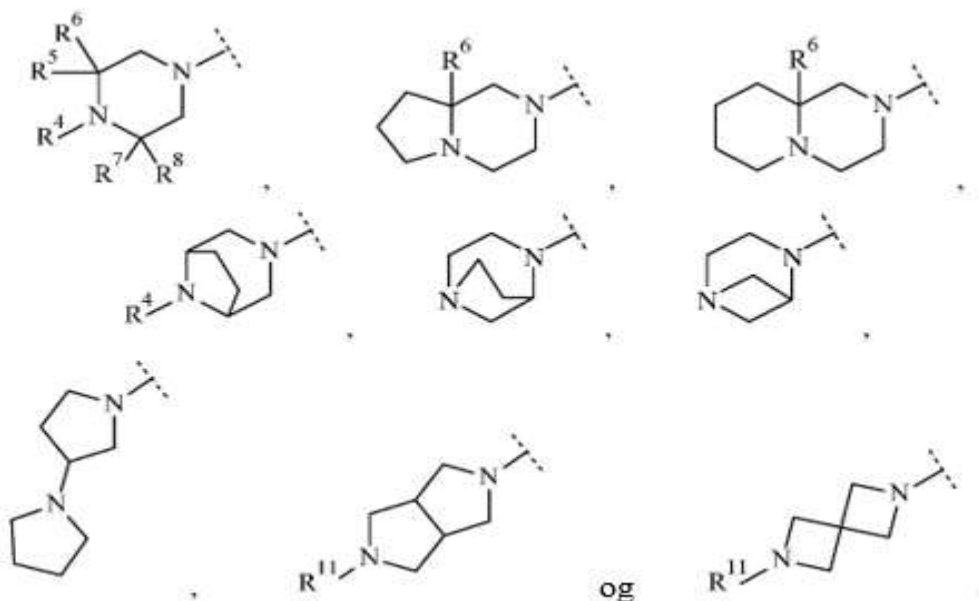
15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 10 til 14, hvor R^8 er hydrogen.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 10 til 15, hvor R^5 og R^6

sammen danner etylen.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 16, hvori R^9 og R^{10} sammen danner butylen.

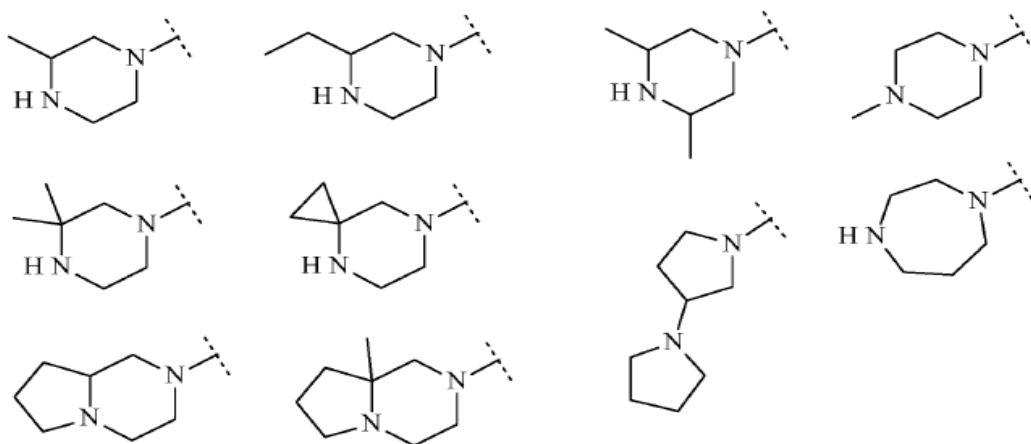
18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 to 17, hvori A velges fra gruppen:



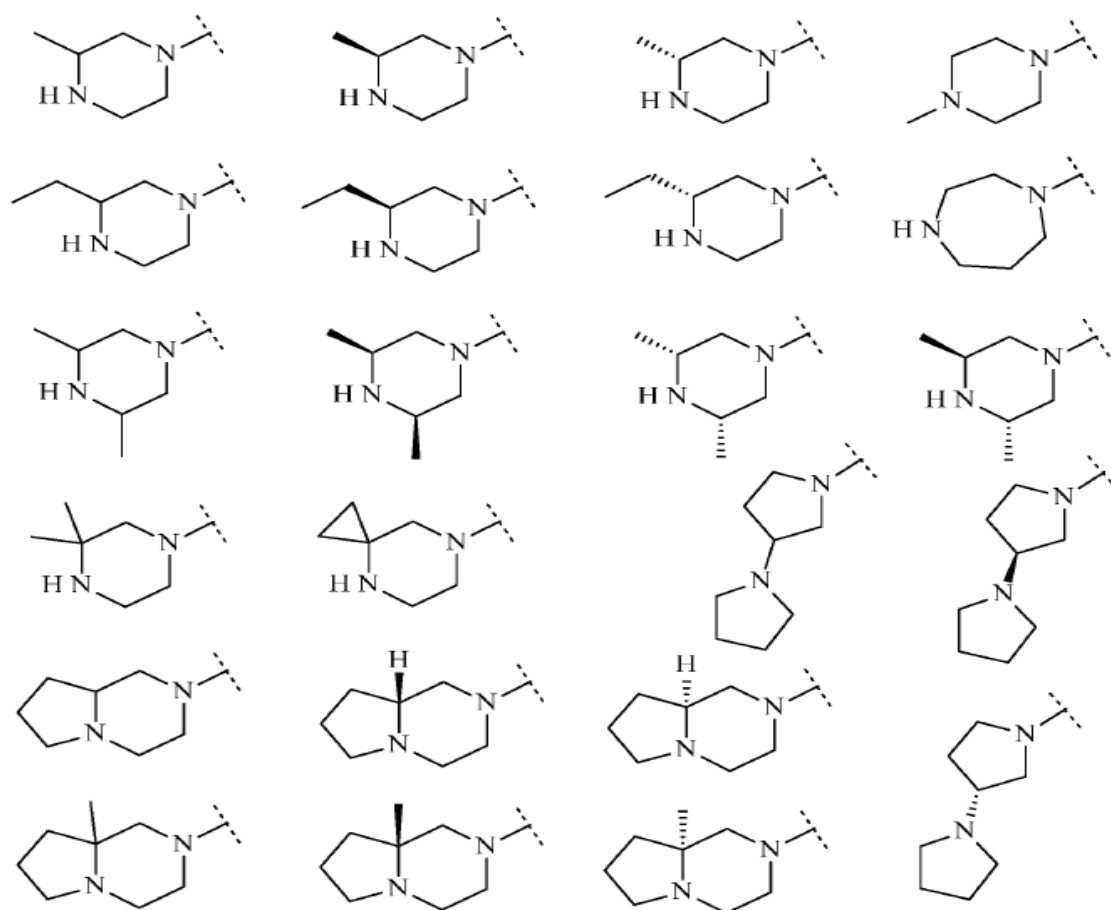
hvor R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 17, og hvor R^{11} er hydrogen eller C_{1-7} -alkyl.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori A velges fra gruppen av piperazin-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, pyrrolidin-1-yl og heksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, hver eventuelt substituert med 1 eller 2 substituenten valgt fra R¹⁴ som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 33.

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori A velges fra gruppen:



21. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, hvori A velges fra gruppen:



22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, valgt fra gruppen som består av:

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-heksahidropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-heksahidropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aS)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-heksahidropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(8aR)-8a-metyl-1,3,4,6,7,8-heksahidropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrrolidin-1-ylpyrrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-pyrrolidin-1-ylpyrrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrrolidin-1-ylpyrrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-pyrrolidin-1-ylpyrrolidin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3S,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R)-3-etyl piperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 og farmasøytisk akseptable salter derav.

23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, valgt fra gruppen som består av:

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-7-[(3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-7-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;
 og farmasøytisk akseptable salter derav.

24. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-heksahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

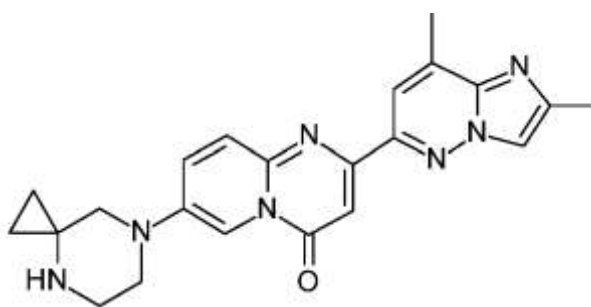
25. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

27. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er 7-(4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-yl)-2-(2,8-dimetylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-9-metyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

28. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er 7-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-9-metyl-2-(2-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

29. Forbindelse ifølge krav 22 eller 23, hvori forbindelsen er



30. Farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelser med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 29 eller deres farmasøytisk akseptable salter og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

31. Forbindelser med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 29 eller deres farmasøytisk akseptable salter ovenfor for anvendelse som terapeutisk aktive stoffer.

32. Forbindelser med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 29 eller deres farmasøytisk akseptable salter for anvendelse i behandling eller forebygging av spinal muskelatrofi (SMA).