



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3224269 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 3/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
C07J 17/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
C07J 33/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.26
(86)	European Application Nr.	15862506.1
(86)	European Filing Date	2015.11.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.04
(30)	Priority	2014.11.27, WO, PCT/CN14/092369
(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	Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	BOTELLA, Gabriel Martinez, 17 Parmenter Road, Wayland, Massachusetts 01778, USA HARRISON, Boyd L., 9 Wheatston Court, Princeton Junction, New Jersey 08550, USA ROBICHAUD, Albert Jean, 2 Earhart Street 915, Cambridge, Massachusetts 02141, USA SALITURO, Francesco G., 25 Baker Drive, Marlborough, Massachusetts 01752, USA BERESIS, Richard Thomas, Apartment 2504Building 1199 Shimen2 Road, Shanghai 200040, Kina
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CNS DISORDERS**

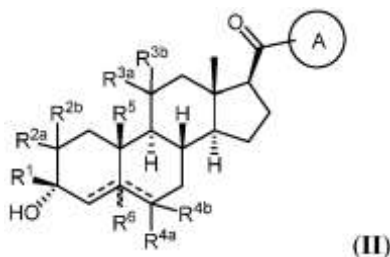
(56) References

Cited: WO-A1-95/21617
WO-A1-2014/071449
WO-A1-2014/169832
GB-A- 1 380 246
GB-A- 1 581 234
WO-A1-98/05337
WO-A1-2014/169831
WO-A2-2006/037016
US-A- 3 998 829

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. Forbindelse med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor:

ring A er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl;

R^1 er hydrogen, eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, eller substituert eller usubstituert C_{3-6} karbosykl;yl;

hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert C_{3-6} karbosykl;yl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, $-N(R^A)(R^B)$, eller $-OR^{A2}$, hvori hver R^A og R^B er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert C_{3-6} karbosykl;yl, substituert eller usubstituert heterosykl;yl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, eller R^A og R^B , sammen med nitrogenomet som de er festet til danner en ring (f.eks. heteroaryl, heterosykl;yl), eller R^{2a} og R^{2b} , sammen med karbonomet som de er festet til danner en ring; R^{A2} er hydrogen eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert C_{3-6} karbosykl;yl, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^{3a} er hydrogen, $-N(R^A)(R^B)$, eller $-OR^{A3}$, hvori R^{A3} er hydrogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, eller substituert eller usubstituert C_{3-6} karbosykl;yl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, og

R^{3b} er hydrogen eller $-N(R^A)C(O)R^{A3}$; eller

R^{3a} og R^{3b} er forbundet for å danne en okso ($=O$) gruppe;

hvert av R^{4a} og R^{4b} er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen;

R^5 er hydrogen, usubstituert C_{1-6} alkyl, eller $-CH_2OR^{A5}$, hvori R^{A5} er hydrogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller

usubstitueret C₂₋₆alkynyl, eller substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl, substitueret eller usubstitueret aryl, substitueret eller usubstitueret heteroaryl;

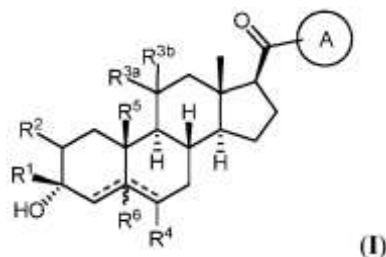
R⁶ er fraværende eller hydrogen; og

----- repræsenterer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvori

når én af ----- er en dobbeltbinding, er den andre ----- en enkeltbinding; og

når én af ----- er en dobbeltbinding, er R⁶ fraværende.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen har formelen (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvori:

ring A er substitueret eller usubstitueret aryl eller heteroaryl;

R¹ er hydrogen, substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkenyl, eller substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl;

R² er hydrogen, halogen, substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkenyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkynyl, substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl, -N(R^A)(R^B), eller -OR^{A2}, hvori hver R^A og R^B er uafhængig hydrogen, substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret

C₂₋₆alkenyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkynyl, substitueret eller usubstitueret

C₃₋₆karbocyklyl, eller substitueret eller usubstitueret heterocyklyl, eller R^A og R^B, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en ring (f.eks. heteroaryl,

heterocyklyl); R^{A2} er hydrogen eller substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkenyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkynyl, eller substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl;

R^{3a} er hydrogen, -N(R^A)(R^B), eller -OR^{A3}, hvori R^{A3} er hydrogen, substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkenyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkynyl, eller substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl, og R^{3b} er hydrogen eller -N(R^A)C(O)R^{A3}; eller

R^{3a} og R^{3b} er forbundet for at danne en okso (=O) gruppe;

R⁴ er hydrogen eller halogen;

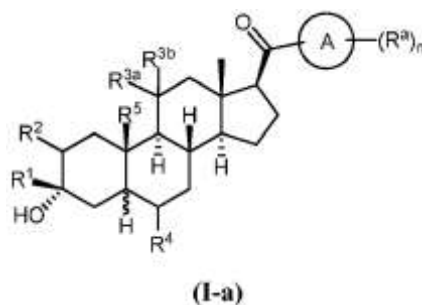
R⁵ er hydrogen, usubstitueret C₁₋₆alkyl, eller -CH₂OR^{A5}, hvori R^{A5} er hydrogen, substitueret eller usubstitueret C₁₋₆alkyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkenyl, substitueret eller usubstitueret C₂₋₆alkynyl, eller substitueret eller usubstitueret C₃₋₆karbocyklyl;

R⁶ er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvori
 når én av ----- er en dobbeltbinding, er den andre ----- en enkeltbinding; og
 når én av ----- er en dobbeltbinding, er R^6 fraværende.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori forbindelsen med formel (I) er;

i) en forbindelse med formel **(I-a)**:



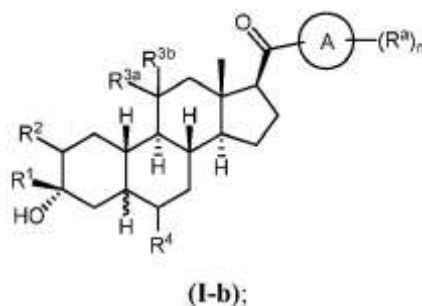
hvor:

n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og

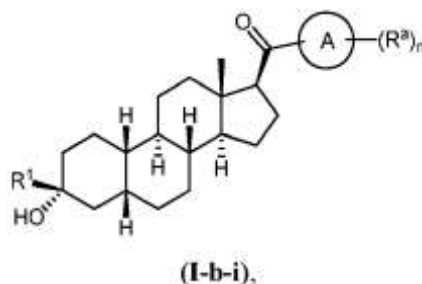
hver R^a er uafhængig halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, $-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)C(O)R^{AA}$,
 $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$, $-SR^{AA}$ eller $-OR^{AA}$, hvori R^{AA} er hydrogen, substitueret eller usubstitueret
 C_{1-6} alkyl, substitueret eller usubstitueret C_{2-6} alkenyl, substitueret eller usubstitueret
 C_{2-6} alkynyl, substitueret eller usubstitueret C_{3-6} karbocykl, substitueret eller usubstitueret
 aryl, eller substitueret eller usubstitueret heteroaryl; eller

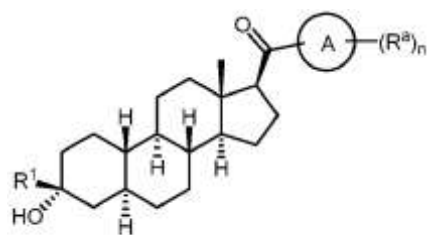
to R^a -grupper, sammen med atomene som de er fester til, danner en ring;

ii) en forbindelse med formel **(I-b)**:



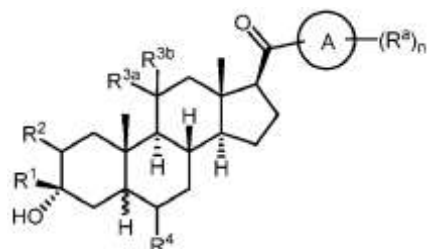
iii) en forbindelse med formel **(I-b-i)** eller **(I-b-ii)**:





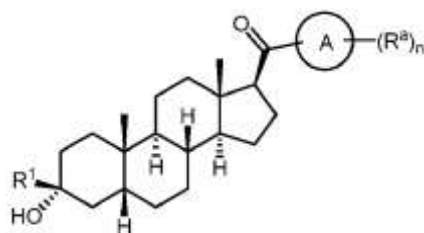
(I-b-ii);

iv) en forbindelse med formel (I-c):

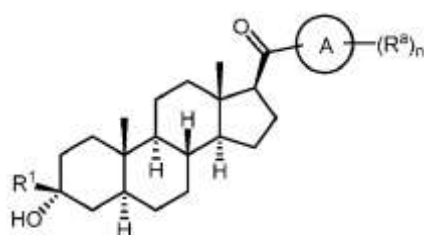


(I-c);

v) en forbindelse med formel (I-c-i) eller (I-c-ii):

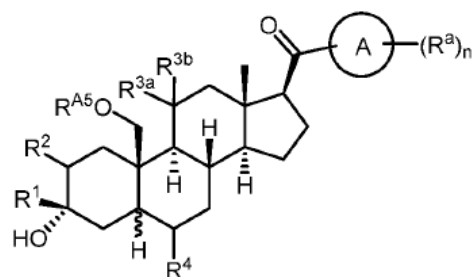


(I-c-i);



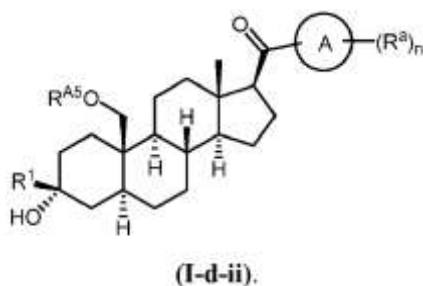
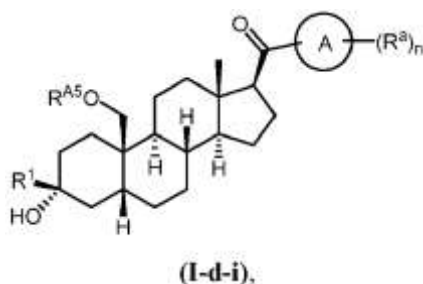
(I-c-ii);

vi) er en forbindelse med formel (I-d):



(I-d); eller

vii) en forbindelse med formel **(I-d-i)** eller **(I-d-ii)**:

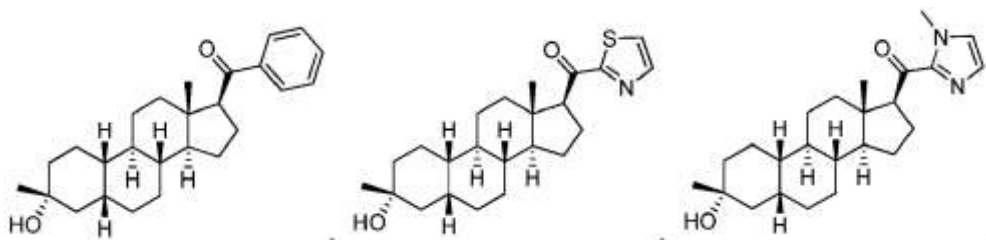


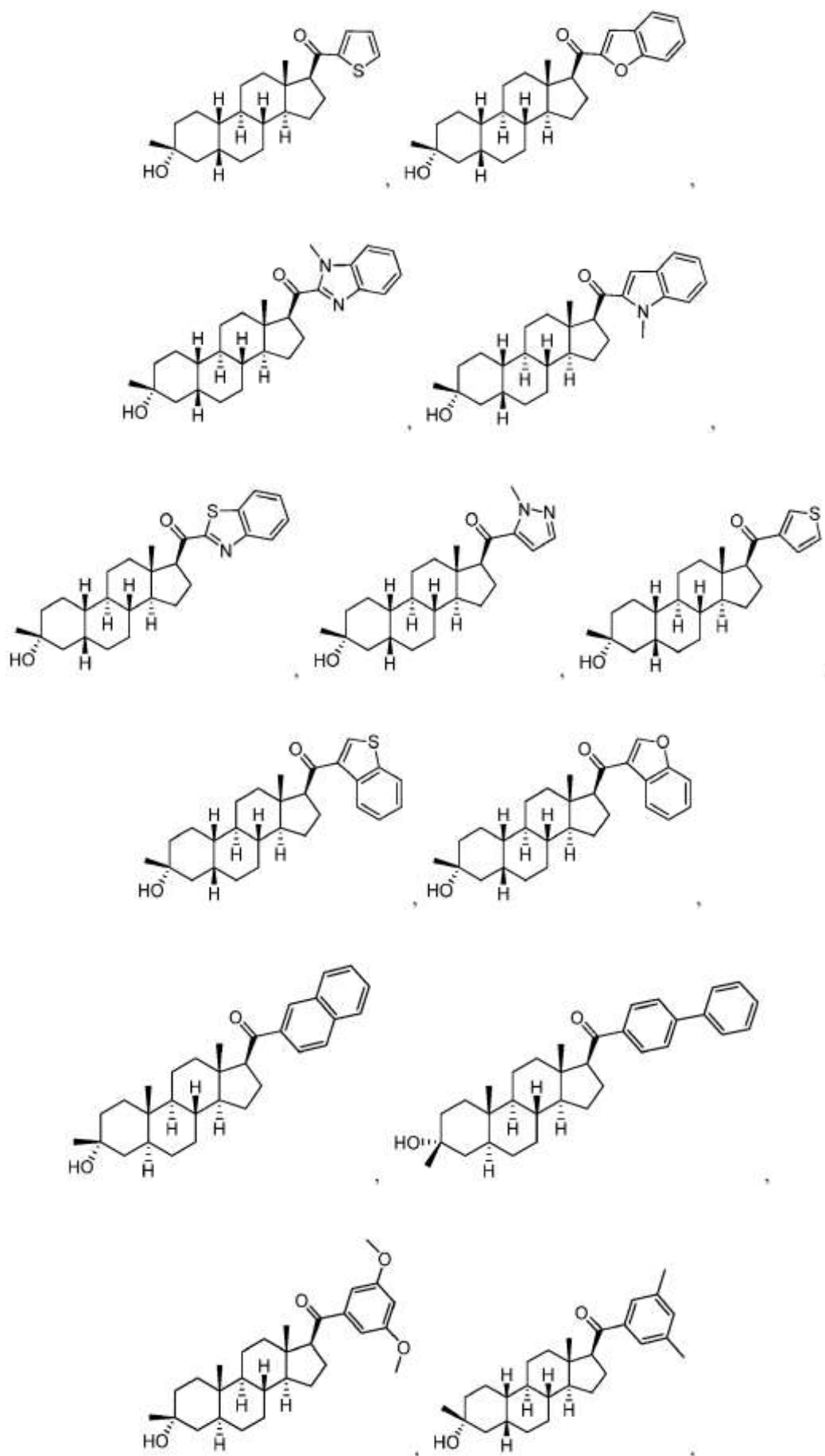
4. Forbindelse ifølge krav 2, hvori A er en 5–10-leddet ring, for eksempel fenyl, naftyl, furan, tiofen, tiazol, pyrrol, imidazol, pyrazol, triazol eller en smeltet bisyklisk ring, for eksempel benzofuran, benzoimidazol, indol, benzotiazol eller benzotiofen, og hvori A eventuelt er forbundet gjennom et karbonatom.

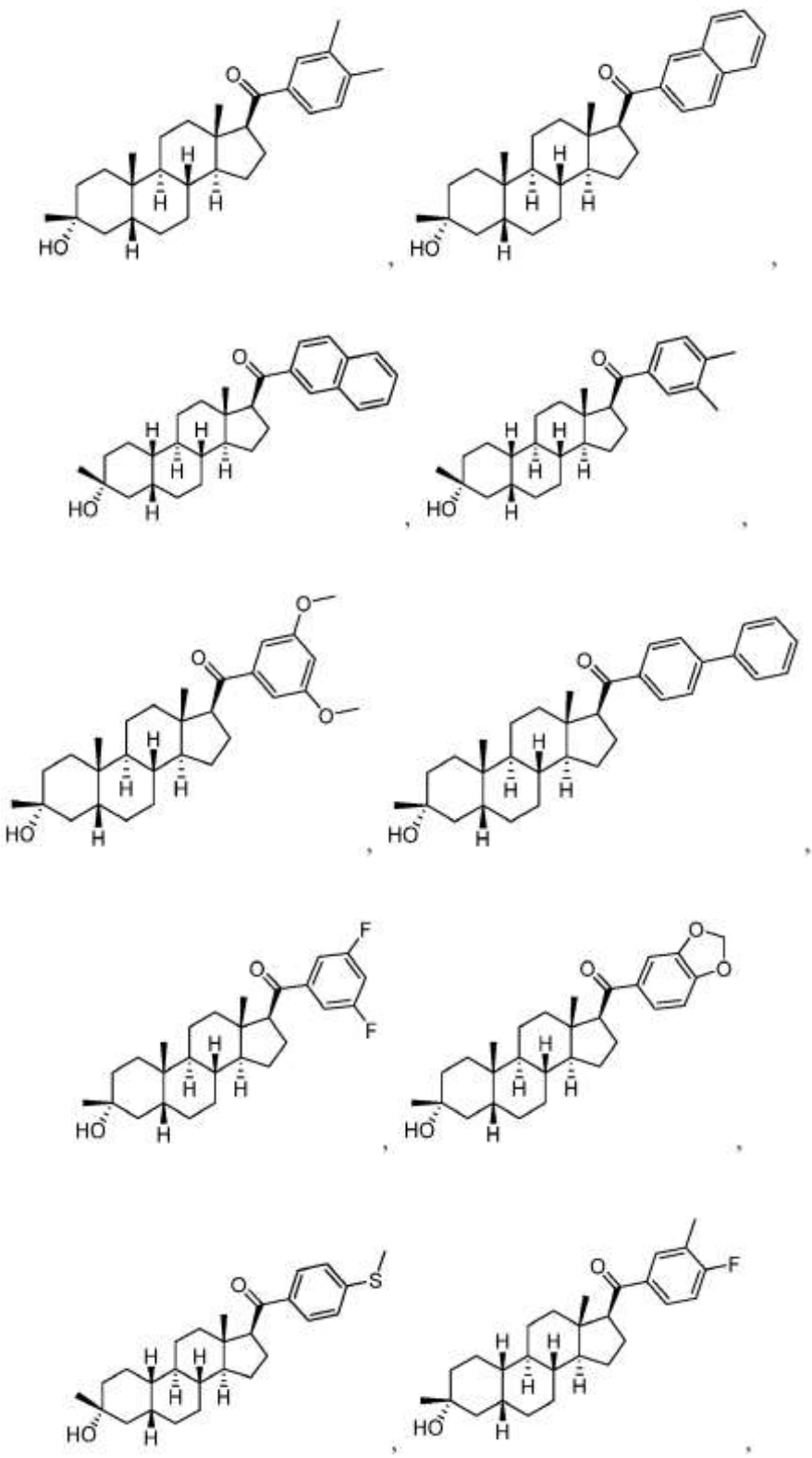
5. Forbindelse ifølge krav 2, hvori R^1 er hydrogen eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, for eksempel $-CH_3$.

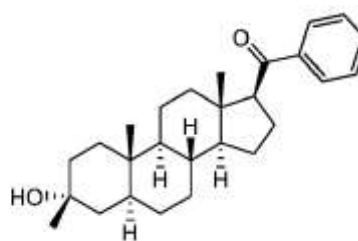
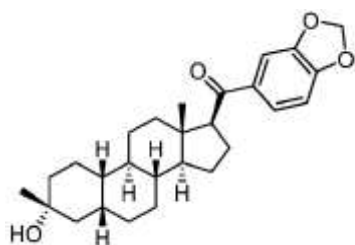
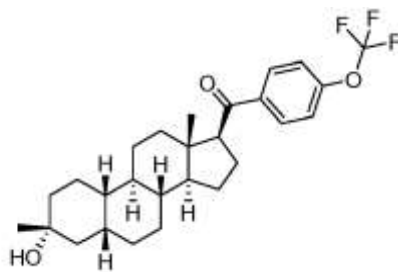
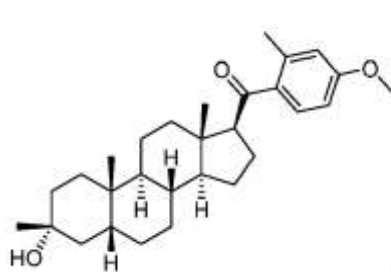
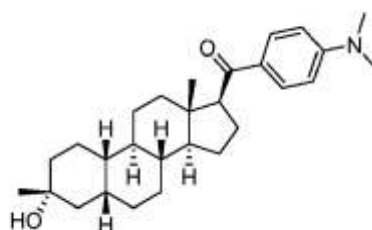
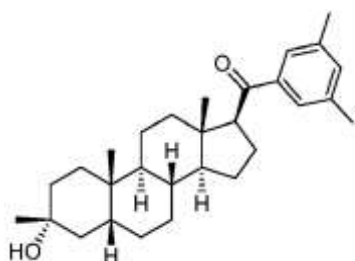
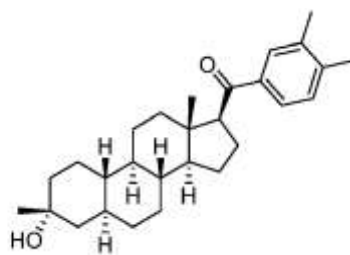
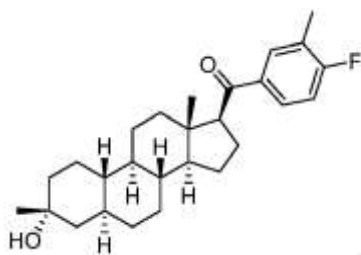
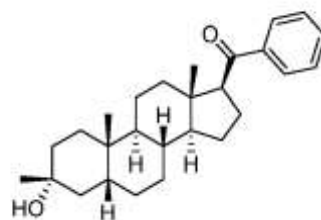
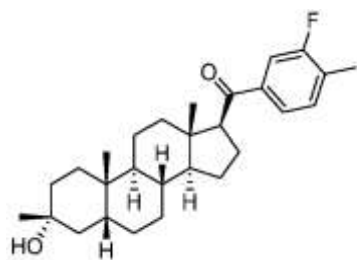
6. Forbindelse ifølge krav 3, hvori n er 0, 1 eller 2, og hver R^a er uavhengig halogen, C_{1-6} alkyl (f.eks. $-CH_3$), eller $-OR^{AA}$, hvori R^{AA} er hydrogen, eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl.

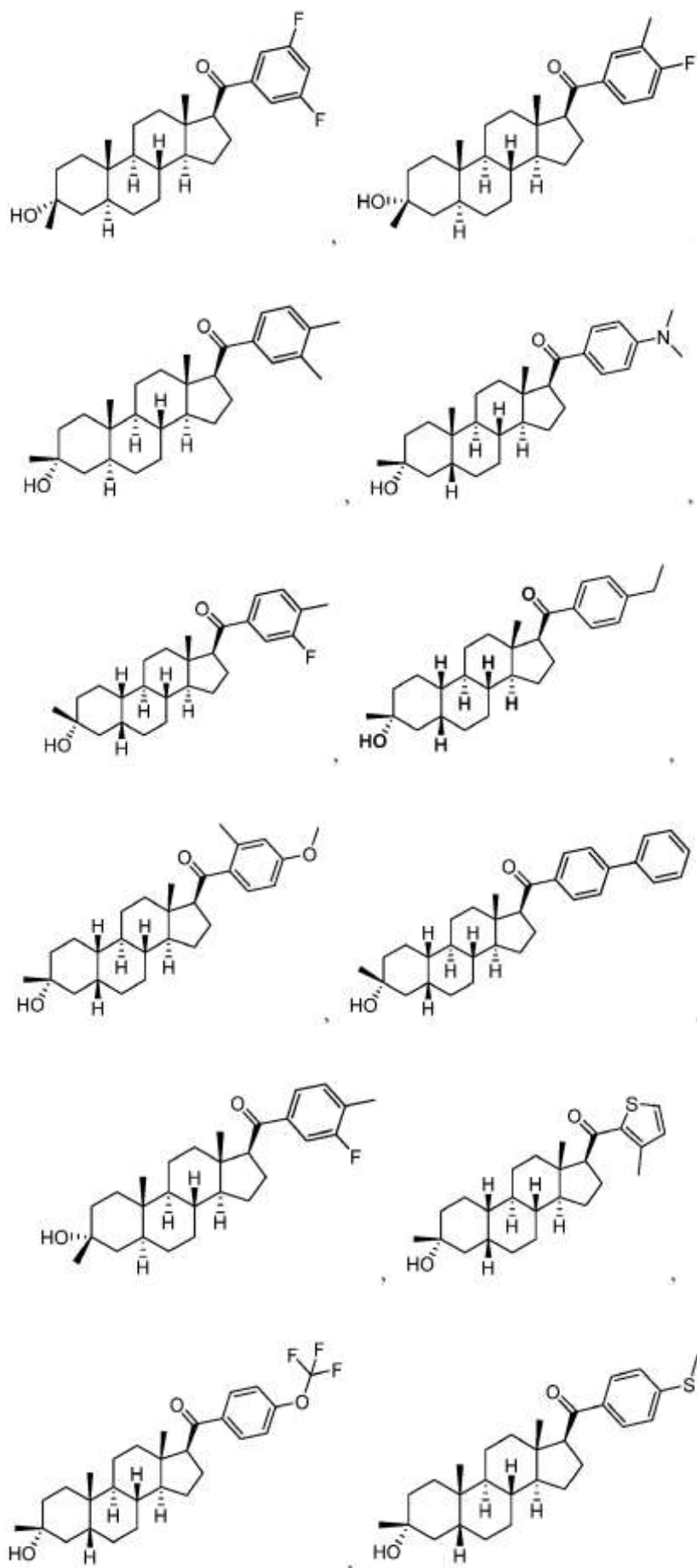
7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

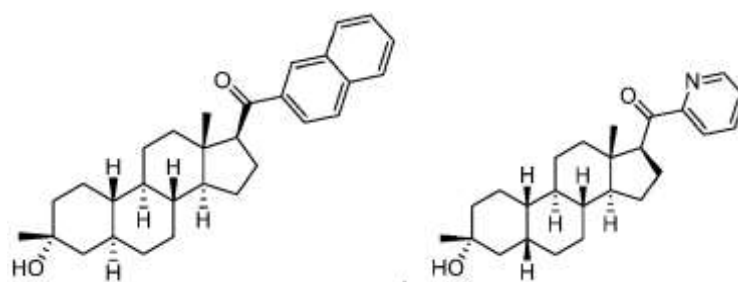
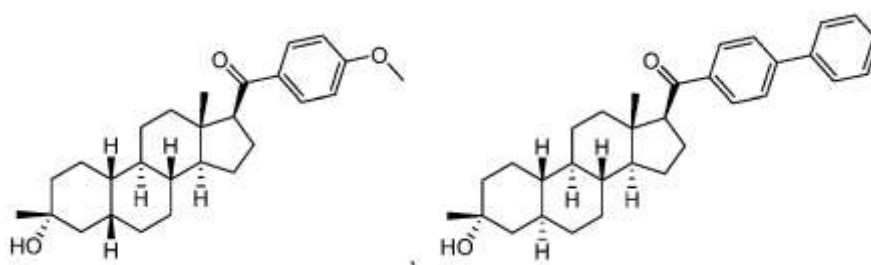
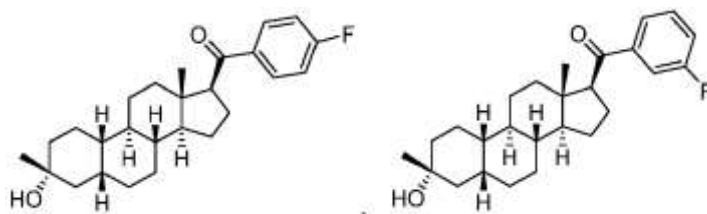
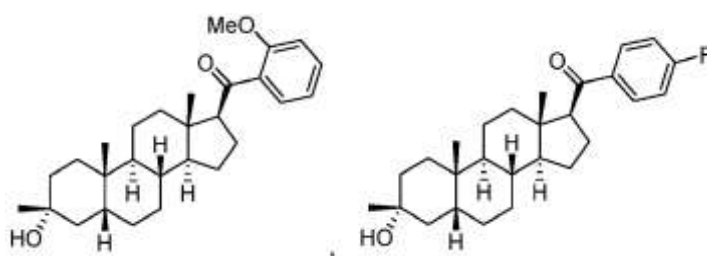
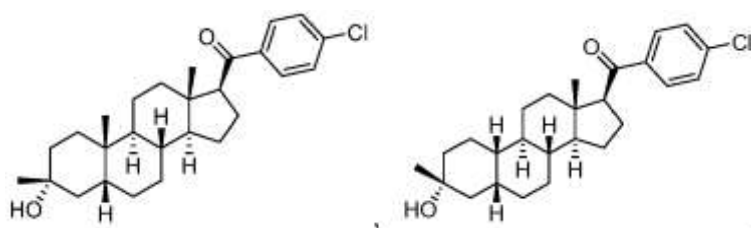
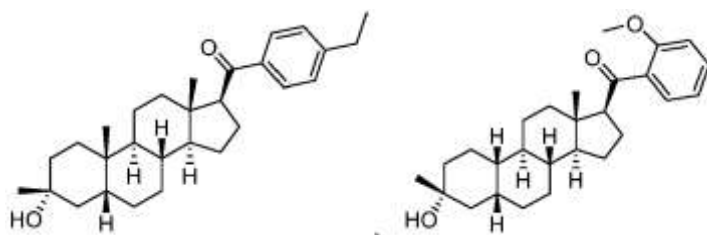


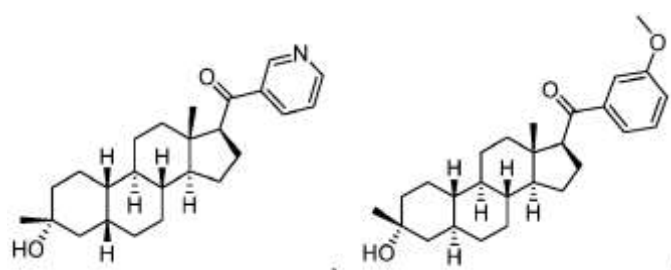
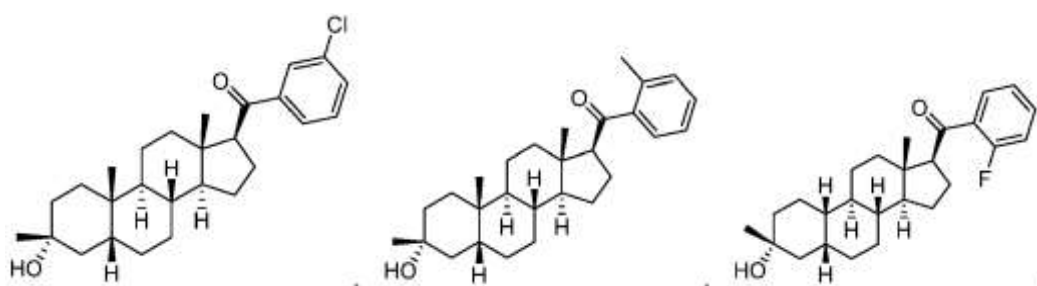
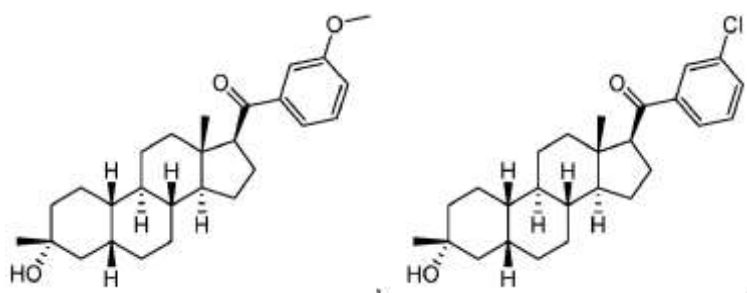
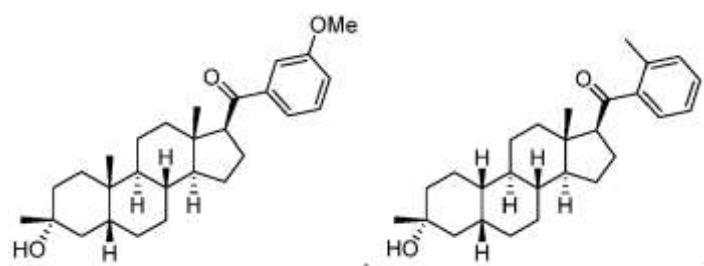
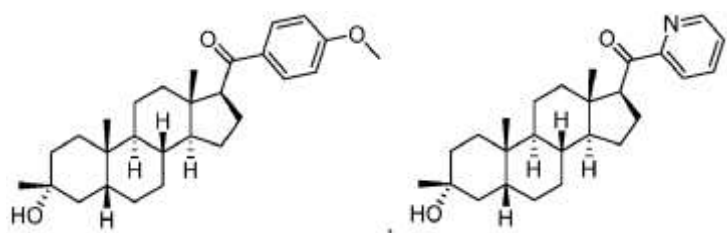


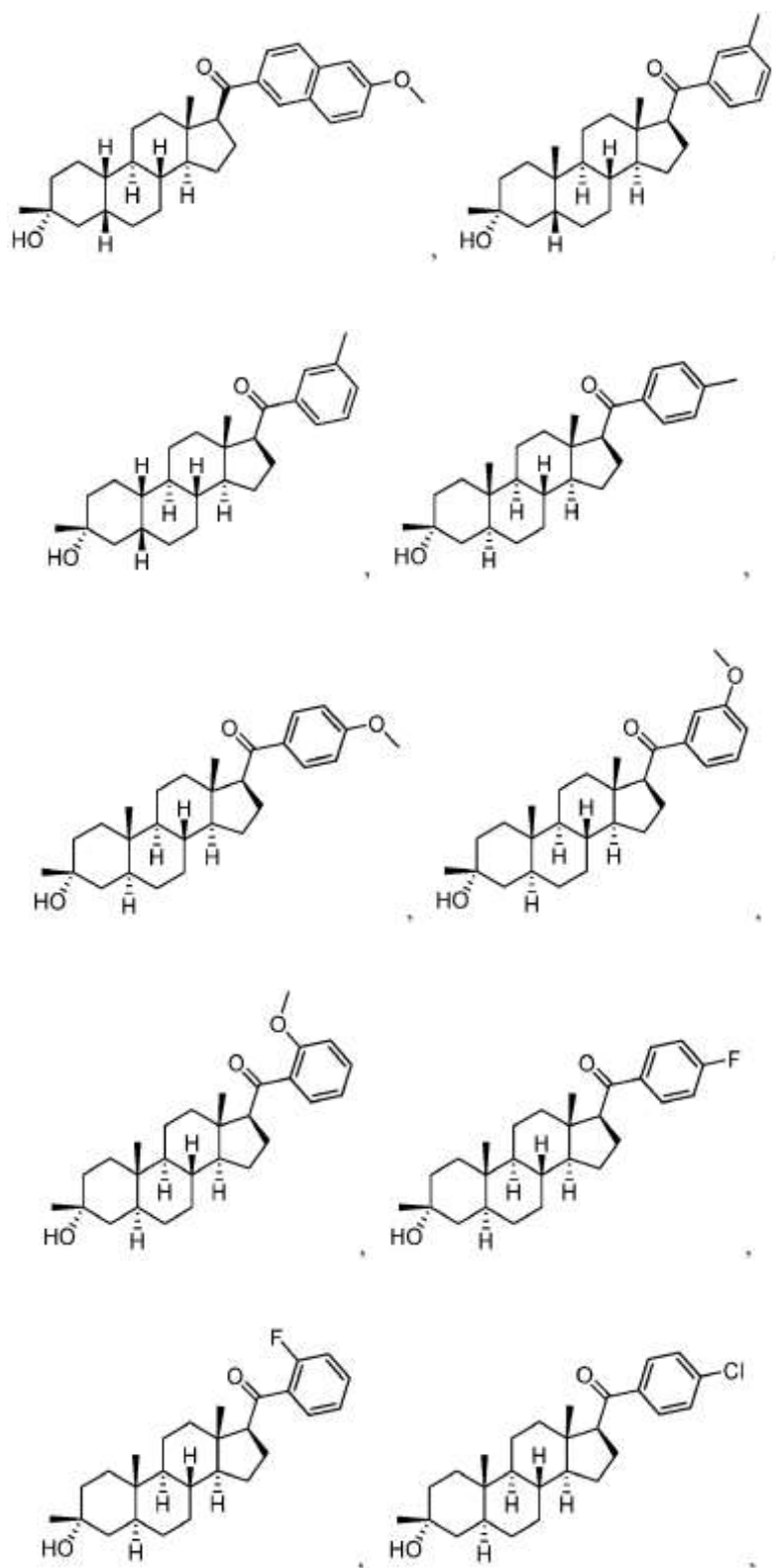


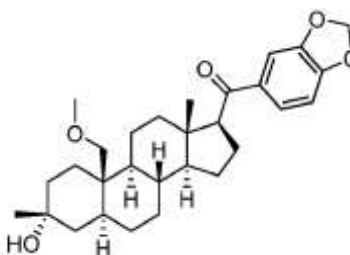
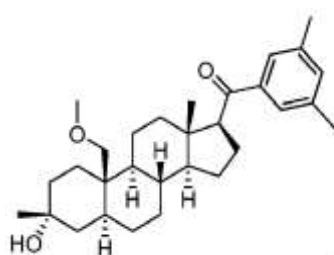
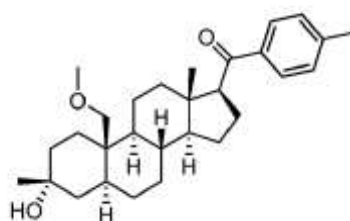
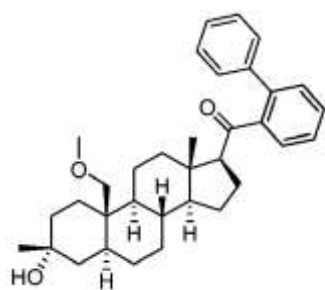
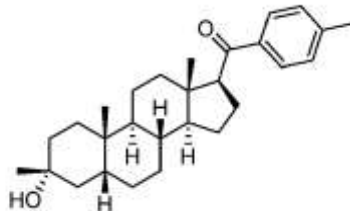
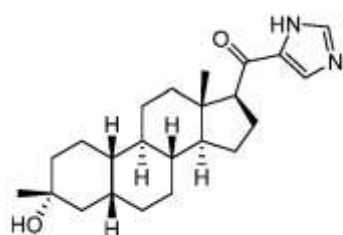
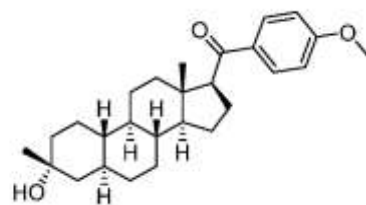
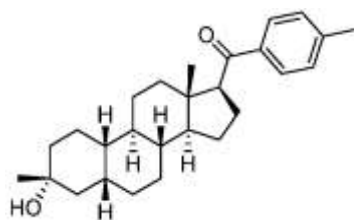
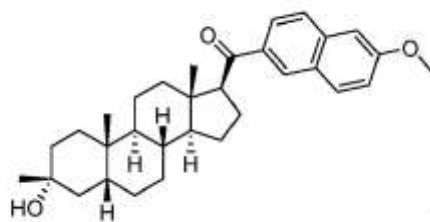
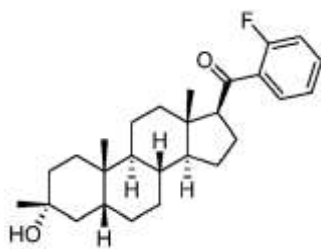
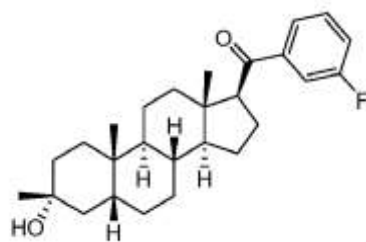
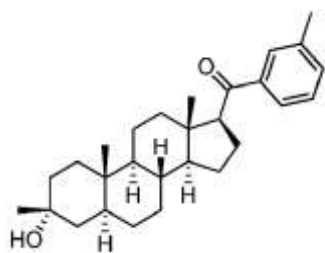


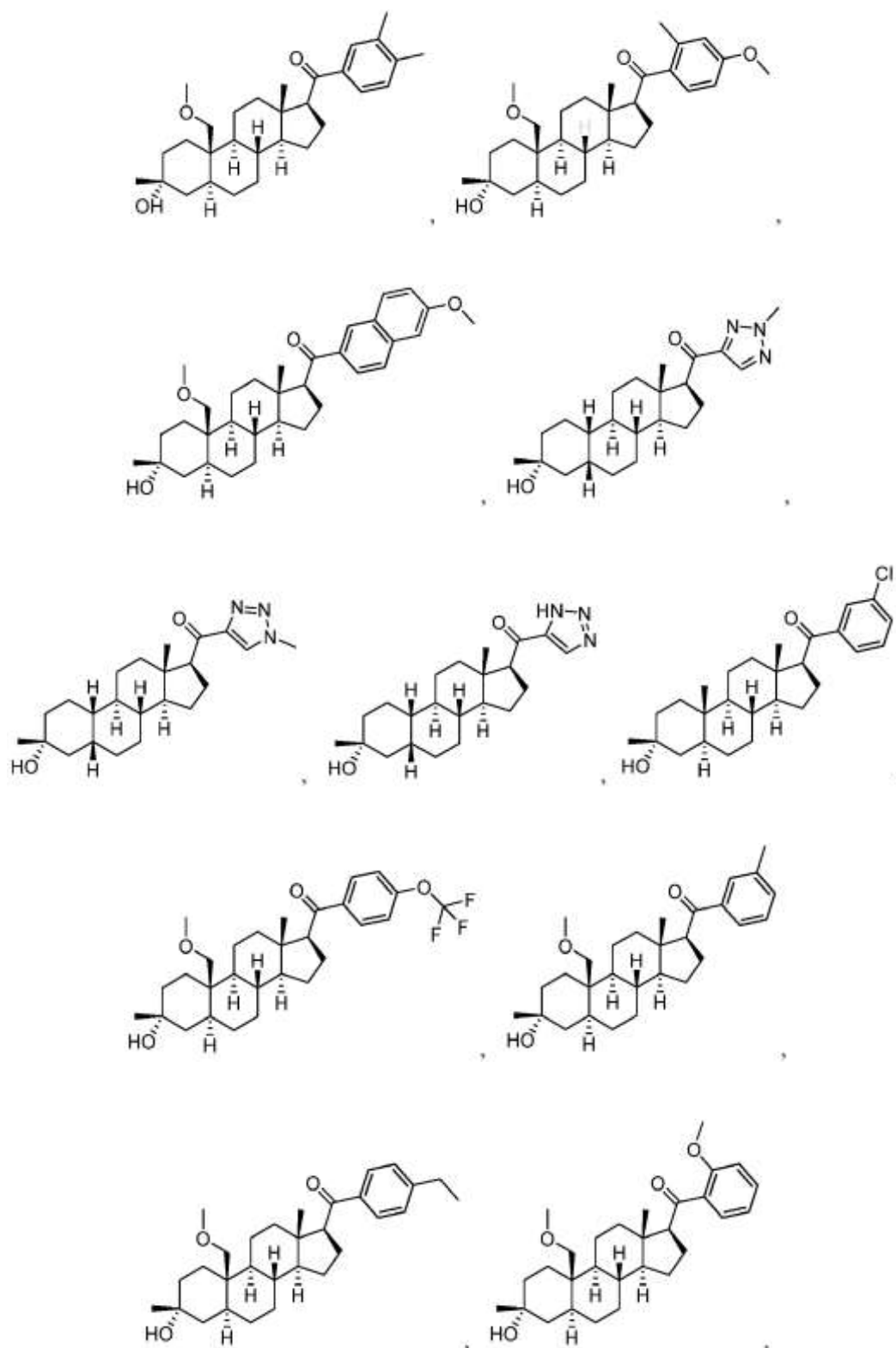


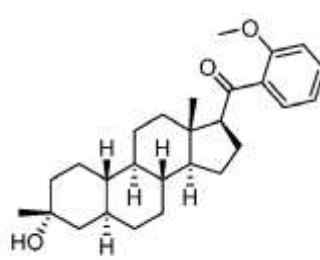
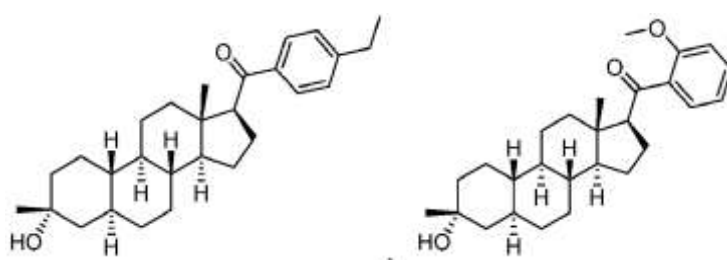
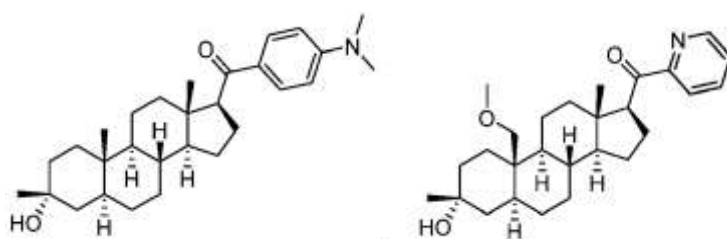
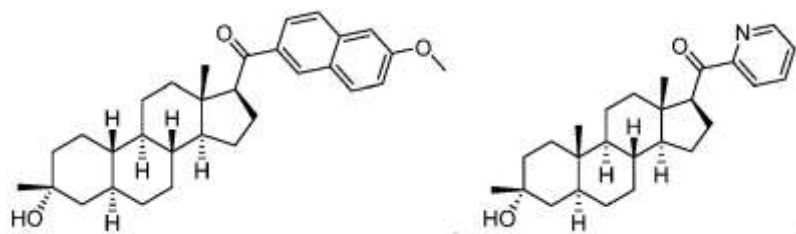
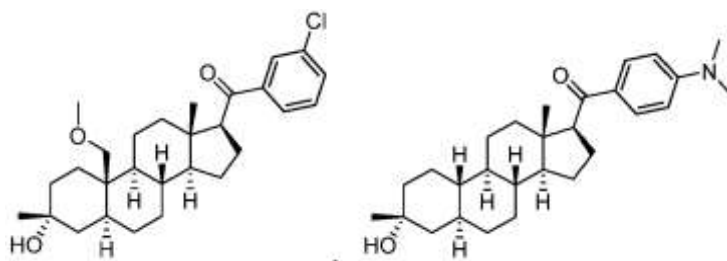
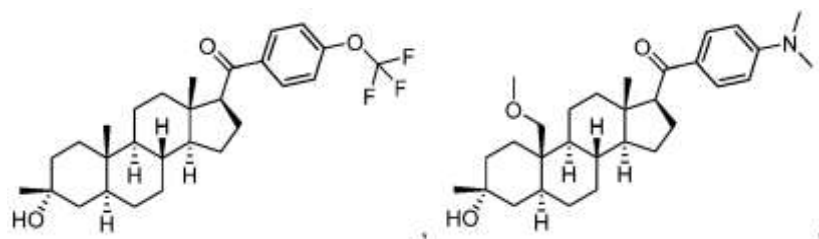
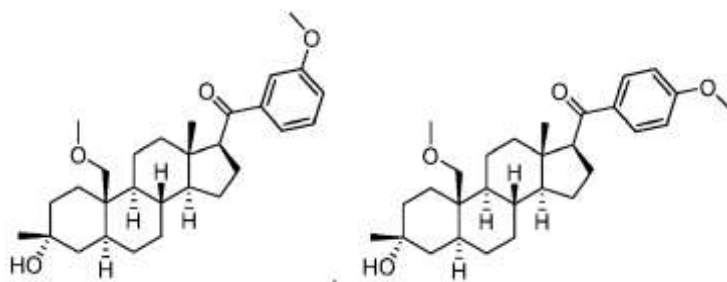


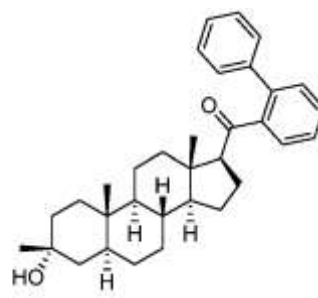
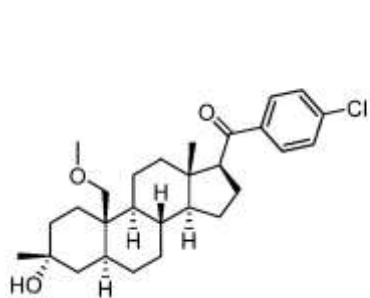
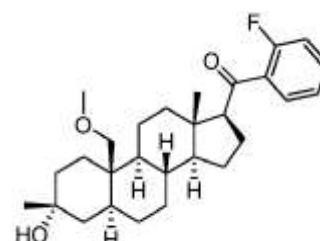
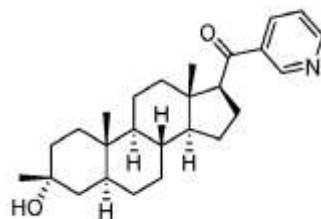
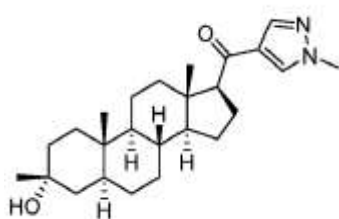
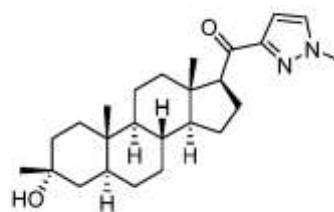
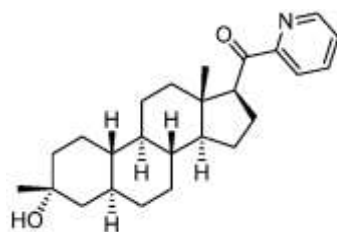
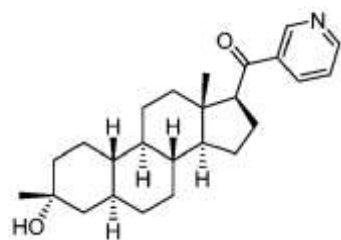
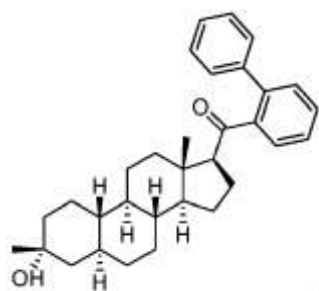
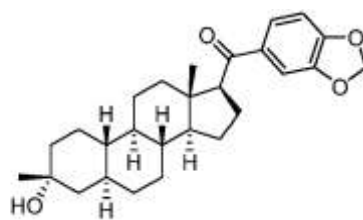
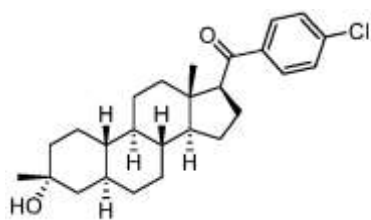


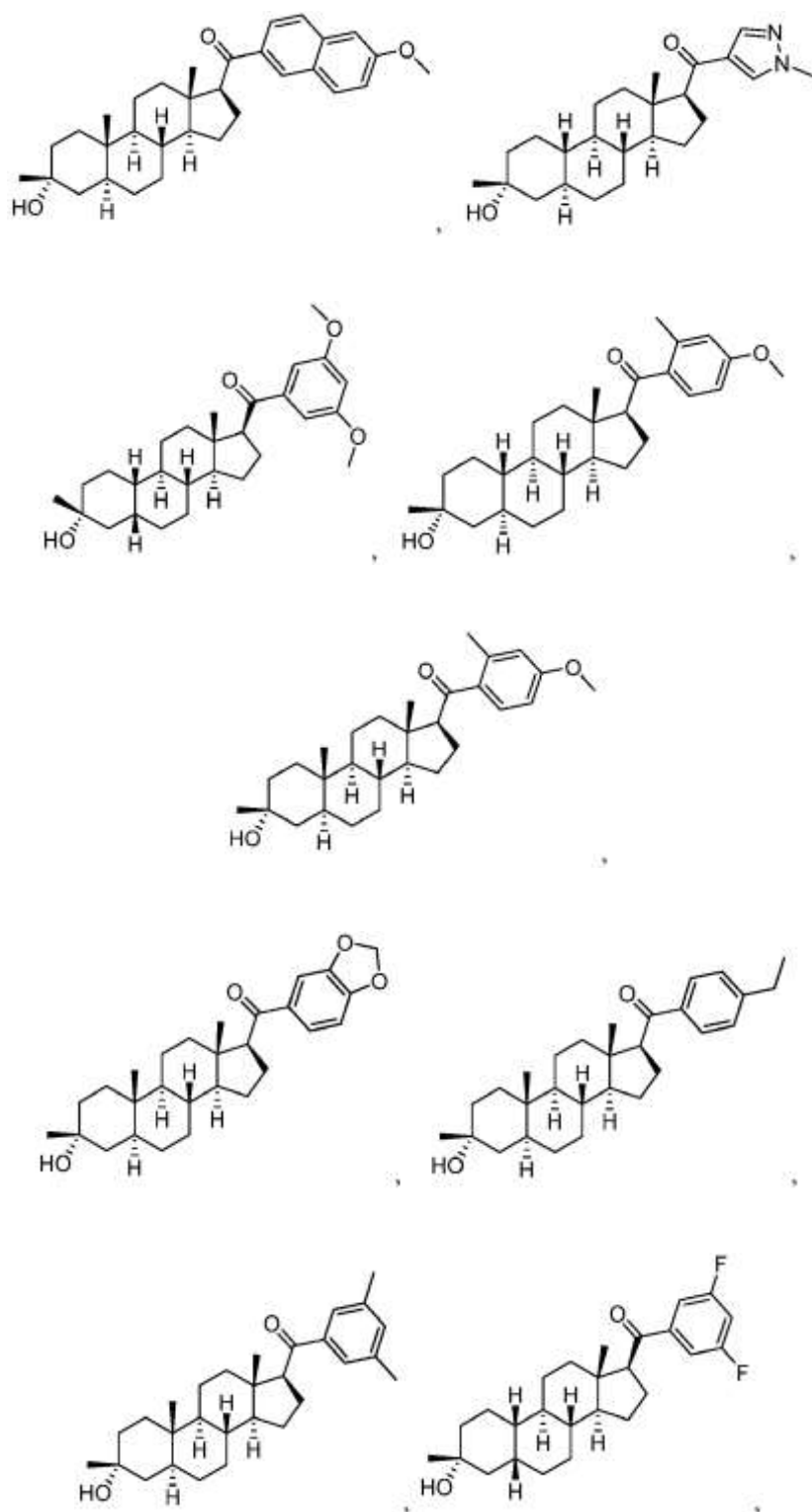




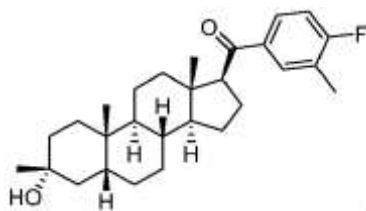








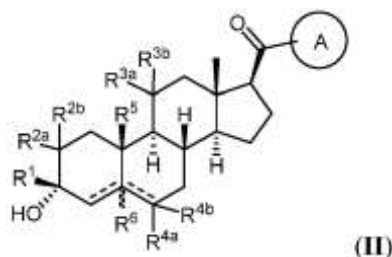
eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabelt eksipiens.

9. Forbindelse med formel (II), et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller farmasøytisk sammensetning av forbindelsen med formel (II), for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle forstyrrelser relatert til GABA-funksjon i et individ med behov derav:



hvor:

ring A er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl;

R^1 er hydrogen, eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, eller substituert eller usubstituert C_{3-6} karbocykl;

hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert C_{3-6} karbocykl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, $-N(R^A)(R^B)$, eller $-OR^{A2}$, hvori hver R^A og R^B er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert C_{3-6} karbocykl, substituert eller usubstituert heterocykl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, eller R^A og R^B , sammen med nitrogenomet som de er festet til danner en ring (f.eks. heteroaryl, heterocykl), eller R^{2a} og R^{2b} , sammen med karbonomet som de er festet til danner en ring; R^{A2} er hydrogen eller substituert eller usubstituert C_{1-6} alkyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkenyl, substituert eller usubstituert C_{2-6} alkynyl, substituert eller usubstituert

C₃₋₆karbosykl, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^{3a} er hydrogen, -N(R^A)(R^B), eller -OR^{A3}, hvori R^{A3} er hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, eller substituert eller usubstituert C₃₋₆karbosykl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, og

R^{3b} er hydrogen eller -N(R^A)C(O)R^{A3}; eller

R^{3a} og R^{3b} er forbundet for å danne en okso (=O) gruppe;

hver av R^{4a} og R^{4b} er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen;

R⁵ er hydrogen, usubstituert C₁₋₆alkyl, eller -CH₂OR^{A5}, hvori R^{A5} er hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, eller substituert eller usubstituert C₃₋₆karbosykl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl;

R⁶ er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvori

når én av ----- er en dobbeltbinding, er den andre ----- en enkeltbinding; og

når én av ----- er en dobbeltbinding, er R⁶ fraværende.

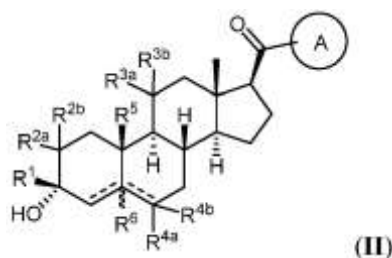
10. Forbindelse med formel (II) som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en CNS-relatert forstyrrelse hos et individ med behov derav.

11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvori den CNS-relaterte forstyrrelsen er en søvnforstyrrelse, en humørforstyrrelse, en schizofreni-spekterforstyrrelse, en krampeforstyrrelse, en hukommelses- og/eller kognisjonsforstyrrelse, en bevegelsesforstyrrelse, en personlighetsforstyrrelse, autismspekterforstyrrelse, smerte, traumatisk hjerneskade, en karsykdom, en rusmisbruksforstyrrelse og/eller abstinenssyndrom, tinnitus, tremor, f.eks. essensiell tremor, eller depresjon, f.eks. fødselsdepresjon.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvori forbindelsen administreres oralt, parenteralt, intravenøst eller intramuskulært.

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvori individet er et individ med Retts syndrom, fragilt X-syndrom eller Angelmans syndrom.

14. Sett omfattende en fast sammensetning omfattende en forbindelse med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor:

ring A er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl;

R¹ er hydrogen, eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, eller substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl;

hver R^{2a} og R^{2b} er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, -N(R^A)(R^B), eller -OR^{A2}, hvori hver R^A og R^B er uavhengig hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl, substituert eller usubstituert heterocyklyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, eller R^A og R^B, sammen med nitrogenomet som de er festet til danner en ring (f.eks. heteroaryl, heterocyklyl), eller R^{2a} og R^{2b}, sammen med karbonomet som de er festet til danner en ring; R^{A2} er hydrogen eller substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^{3a} er hydrogen, -N(R^A)(R^B), eller -OR^{A3}, hvori R^{A3} er hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, eller substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, og

R^{3b} er hydrogen eller -N(R^A)C(O)R^{A3}; eller

R^{3a} og R^{3b} er forbundet for å danne en okso (=O) gruppe;

hver av R^{4a} og R^{4b} er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen;

R⁵ er hydrogen, usubstituert C₁₋₆alkyl, eller -CH₂OR^{A5}, hvori R^{A5} er hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₆alkyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkenyl, substituert eller usubstituert C₂₋₆alkynyl, eller substituert eller usubstituert C₃₋₆karbocyklyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl;

R⁶ er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvori
når én av ----- er en dobbeltbinding, er den andre ----- en enkeltbinding; og
når én av ----- er en dobbeltbinding, er R^6 fraværende.