



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3481845 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07J 7/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 17/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	17743136.8
(86)	European Filing Date	2017.07.11
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.15
(30)	Priority	2016.07.11, US, 201662360813 P 2016.07.11, US, 201662360847 P 2016.11.18, US, 201662424083 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
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	ROBICHAUD, Albert, J., 2 Earhart Street 915, Cambridge, MA 02141, USA MARTINEZ BOTELLA, Gabriel, 17 Parmenter Road, Wayland, MA 01778, USA HARRISON, Boyd, L., 9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550, USA SALITURO, Francesco, G., 25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752, USA GRIFFIN, Andrew, 232 Rue Barette, L'île Bizard, Quebec H9CZY, Canada BLANCO-PILLADO, Maria, Jesus, 72 Thesda Street, Arlington, MA 02474, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **C17, C20, AND C21 SUBSTITUTED NEUROACTIVE STEROIDS AND THEIR METHODS OF USE**

(56) References
Cited:

WO-A1-98/05337
WO-A1-2014/169832
WO-A1-2016/061527
WO-A1-2016/082789
WO-A2-2013/019711
GB-A- 1 380 246

SHUO-EN TSAI ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of 3[alpha]-hydroxyl-3&bgr;-methoxymethyl-5[a lpha]-pregnan-20-one with a C-21 hydrophilic substituent [Article Number e21372]", HETEROATOM CHEMISTRY, vol. 28, no. 3, 1 May 2017 (2017-05-01), pages 1-9, XP55409532, US ISSN: 1042-7163, DOI: 10.1002/hc.21372

PHILLIPPS G H: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN STEROIDAL ANAESTHETICS", NOL. MECH. GEN. ANAESTH. GLAXO SYMPOSIUM, XX, XX, 1 January 1974 (1974-01-01), pages 32-47, XP000600765,

SHUO-EN TSAI ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of 3[alpha]-hydroxyl-3&bgr;-methoxymethyl-5[a lpha]-pregnan-20-one with a C-21 hydrophilic substituent [Article Number e21372]", HETEROATOM CHEMISTRY, vol. 28, no. 3, 1 May 2017 (2017-05-01), pages 1-9, XP055409532, US ISSN: 1042-7163, DOI: 10.1002/hc.21372

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/>

1. Forbindelse av formel (1-A):



hver av R^X og R^Y er uavhengig hydrogen, aryl eller alkyl, eller

R^X og R^Y er koblet sammen for å danne en 3-10-leddet heterosyklisk ring;

R¹⁹ er hydrogen eller alkyl;

R⁵ er fraværende eller hydrogen; og

==== repræsenterer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvori når en ==== er en dobbeltbinding, er den andre ==== en enkeltbinding og R⁵ er fraværende;

a er 0;

hvor

'alkyl' refererer til et eventuelt substituert radikal av en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbongruppe som har fra 1 til 20 karbonatomer;

'alkenyl' refererer til et eventuelt substituert radikal av en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbongruppe som har fra 2 til 20 karbonatomer, én eller flere karbon-karbon dobbeltbindinger og ingen trippeltbindinger;

'karbosyklyl' refererer til et eventuelt substituert radikal av en ikke-aromatisk syklisk hydrokarbongruppe som har fra 3 til 10 ringkarbonatomer og null heteroatomer i det ikke-aromatiske ringsystemet;

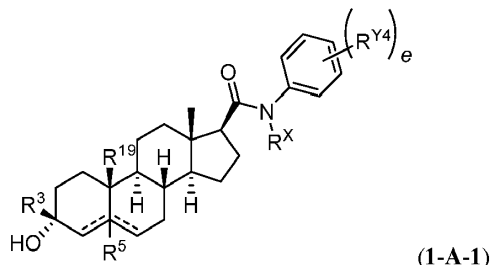
'heterosyklyl' refererer til et eventuelt substituert radikal av et 3- til 10-leddet ikke-aromatisk ringsystem som har ringkarbonatomer og 1 til 4 ringheteroatomer, hvori hvert heteroatom er uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen, svovel, bor, fosfor og silisium;

'aryl' refererer til et radikal av et eventuelt substituert monosyklisk eller polysyklisk $4n+2$ aromatisk ringsystem som har 6–14 ringkarbonatomer og null heteroatomer tilveiebrakt i det aromatiske ringsystemet; og

'heteroaryl' refererer til et eventuelt substituert radikal av et 5-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk $4n+2$ aromatisk ringsystem som har ringkarbonatomer og 1-4 ringheteroatomer tilveiebrakt i det aromatiske

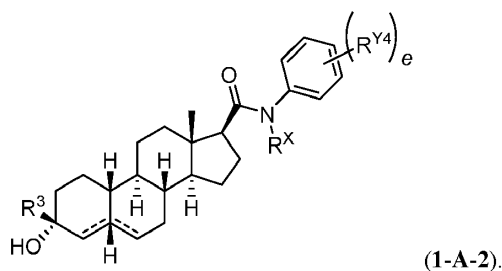
ringsystemet, hvori hvert heteroatom er uafhængig valgt fra nitrogen, oxygen og svovel.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse af formel (1-A-1)



hvor hver forekomst af R^{Y4} er uafhængig alkyl, cyano eller halogen; og e er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5.

3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse af formel (1-A-2)



4. Forbindelsen ifølge krav 2 eller krav 3, hvori hver forekomst af R^{Y4} er uafhængig hydrogen, $-CH_3$, $-CN$ eller $-F$.

5. Forbindelsen ifølge krav 2 eller krav 3, hvori e er 3; eller hvori e er 1.

6. Forbindelsen ifølge krav 2 eller krav 3, hvori R^X er hydrogen.

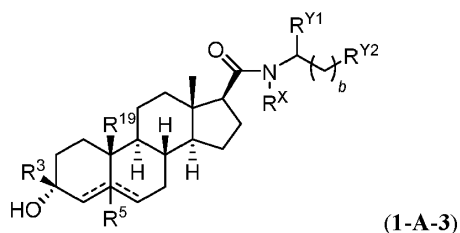
7. Forbindelsen ifølge krav 2 eller 3, hvori

a) hver forekomst af R^{Y4} er uafhængig hydrogen, $-CH_3$, $-CN$ eller $-F$, R^X er hydrogen, og e er 3; eller

b) hver forekomst af R^{Y4} er uafhængig hydrogen, $-CH_3$, $-CN$ eller $-F$, R^X er hydrogen og e er 2.

8. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori R^{Y4} er $-F$ og e er 1.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse af formel (1-A-3)

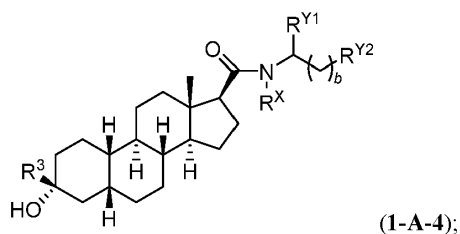


hvor

hver av R^{Y1} og R^{Y2} er uavhengig alkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl eller heteroaryl; og

$b = 0, 1, 2, 3$.

10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse av formel (1-A-4)



for eksempel, hvor

a) R^{Y1} er hydrogen, $-CH_3$ eller $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ eller sykloalkyl.

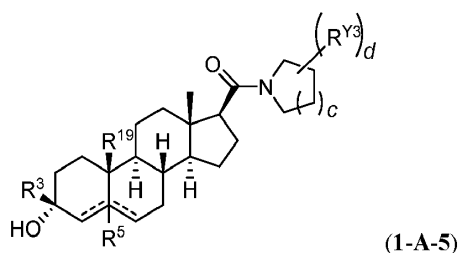
b) R^3 er Me, CF_3 , $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$.

c) R^{Y2} er heterosyklyl, aryl eller heteroaryl; for eksempel,

hvor R^{Y2} er aryl substituert med 0–5 forekomster av $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$ eller kombinasjoner derav eller heteroaryl substituert med 0–5 forekomster av $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$; og/eller

d) R^X er hydrogen, $-CH_3$ eller $-CH_2CH_3$.

11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse av formel (1-A-5)



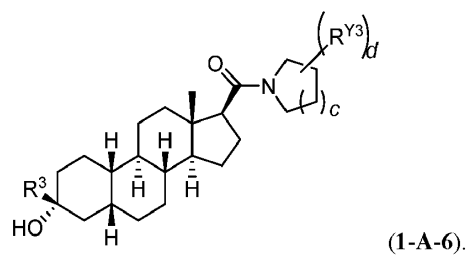
hvor hver forekomst av R^{Y3} er aryl eller heteroaryl, to R^{Y3} -grupper er bundet sammen for å danne en 6–10-leddet ring;

c er 0, 1, 2 eller 3; og

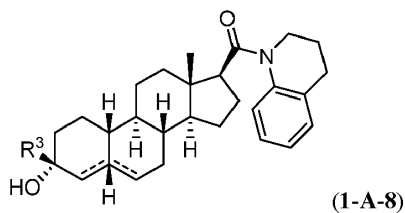
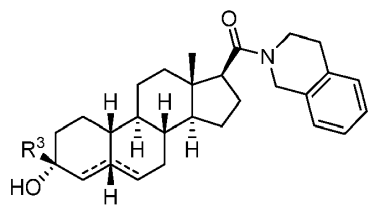
d er 0, 1, 2 eller 3;

for eksempel,

hvor i forbindelsen er en forbindelse av formel (1-A-6)



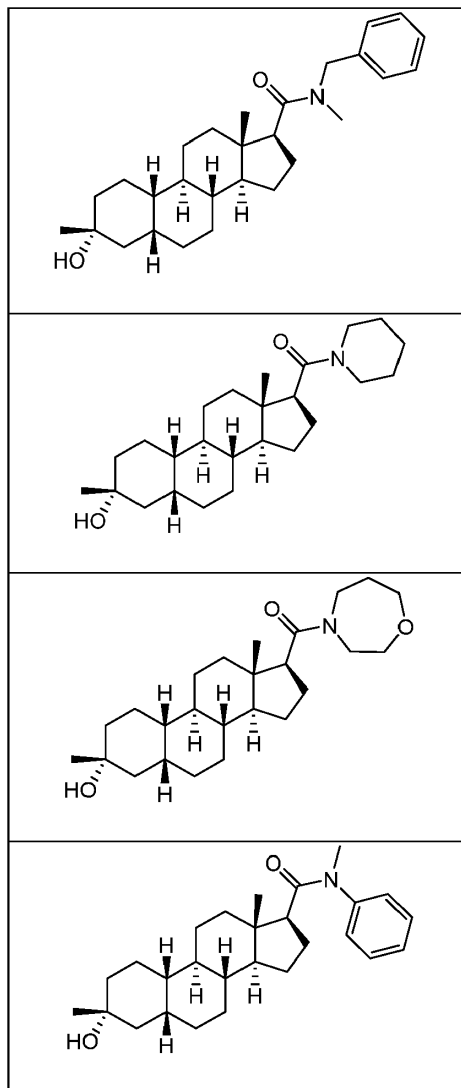
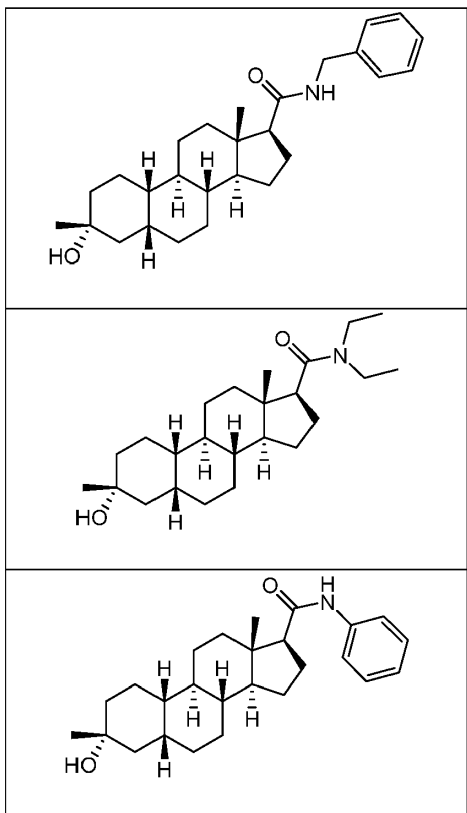
12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvor i forbindelsen er en forbindelse av formel (1-A-7) eller formel (1-A-8)

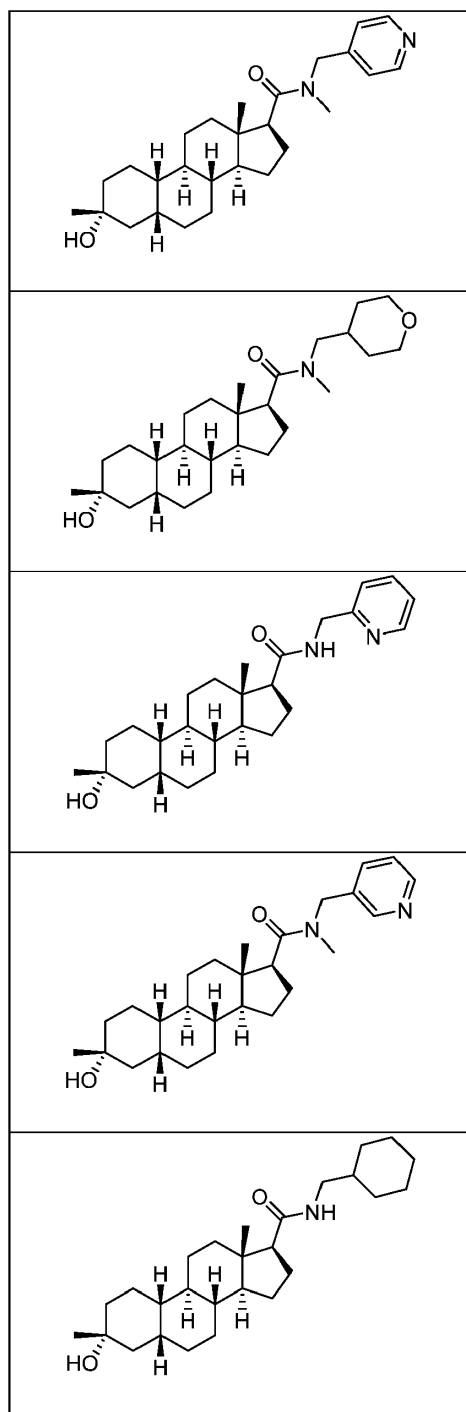
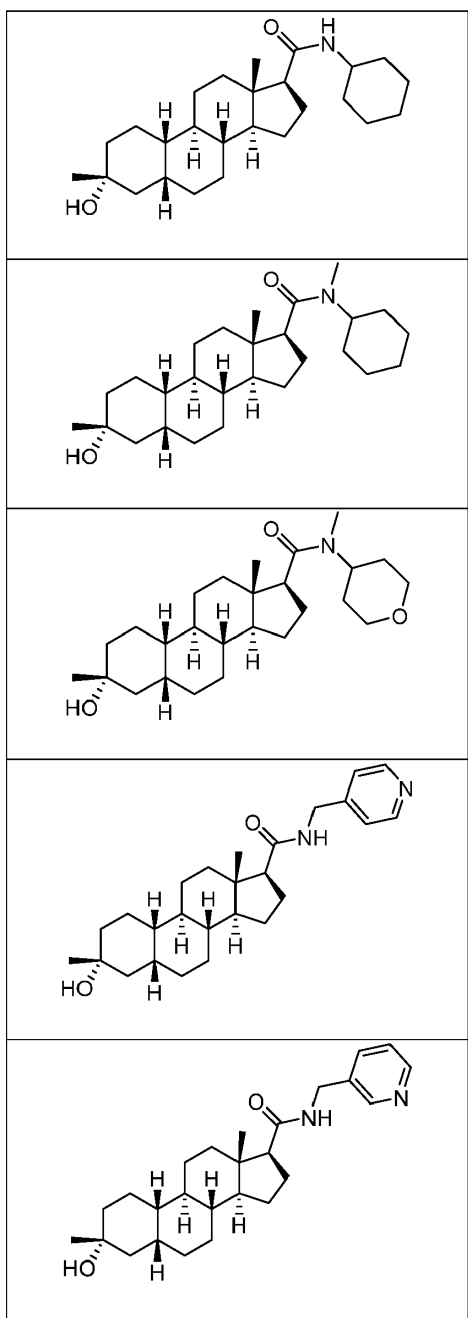


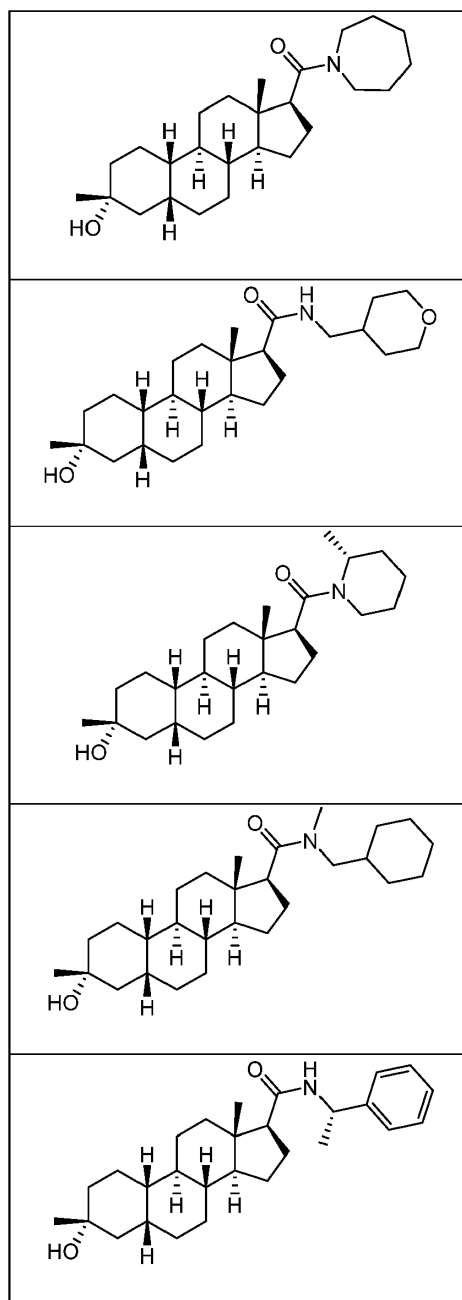
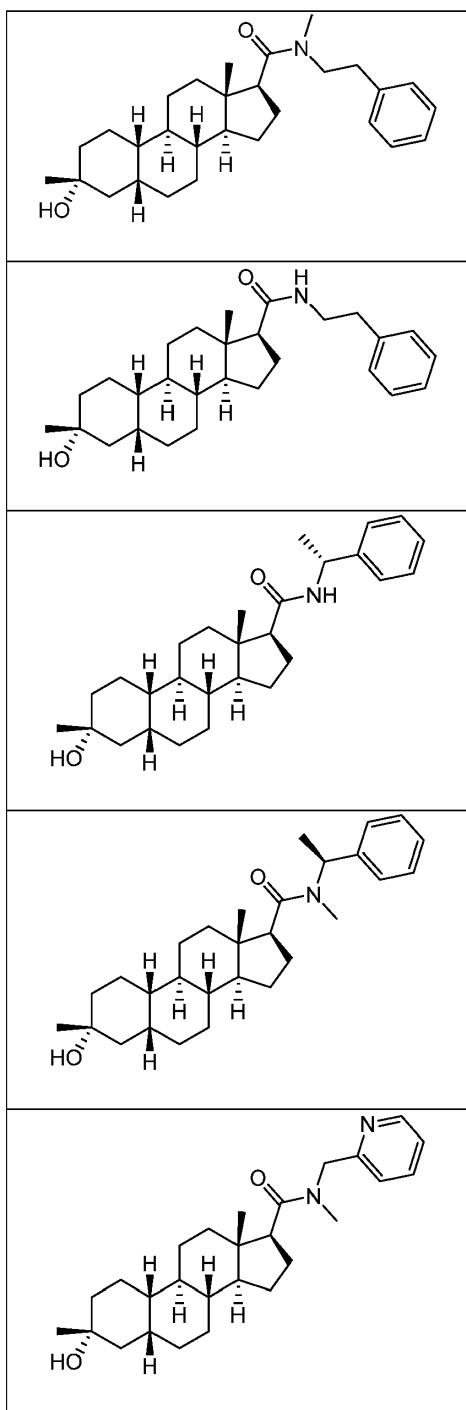
; for eksempel,

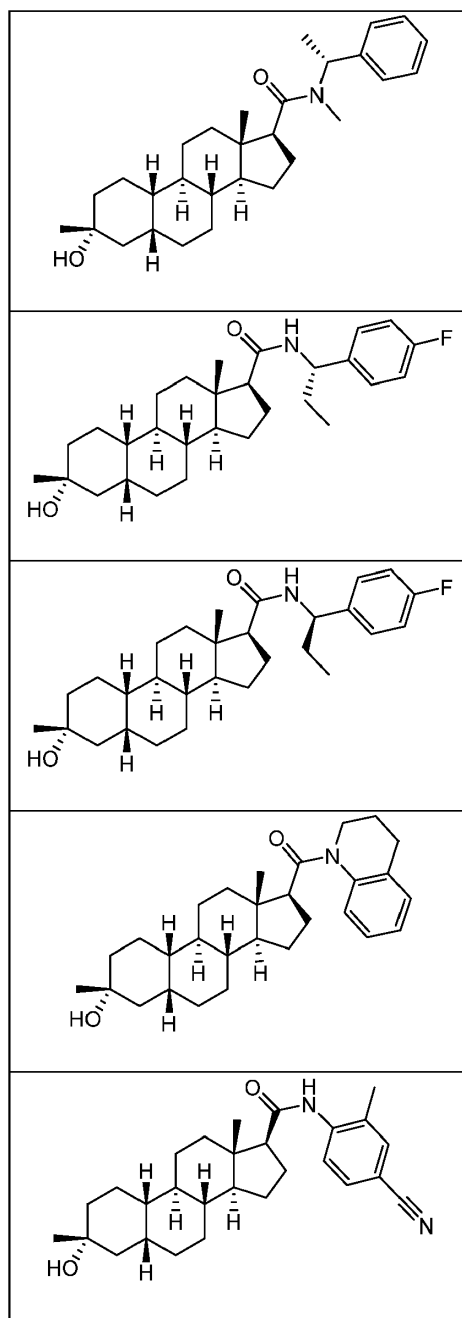
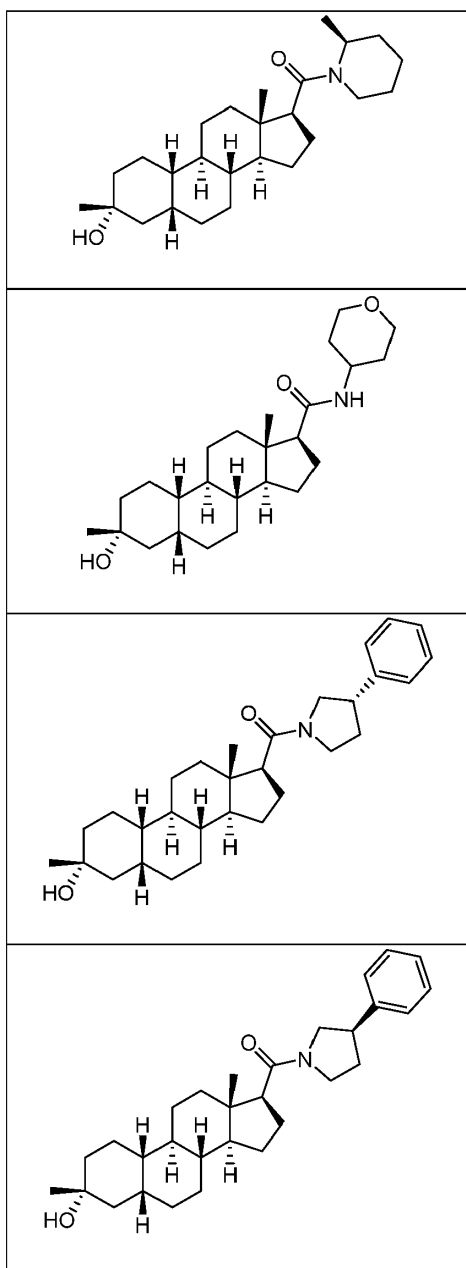
hvor i R^3 er $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$.

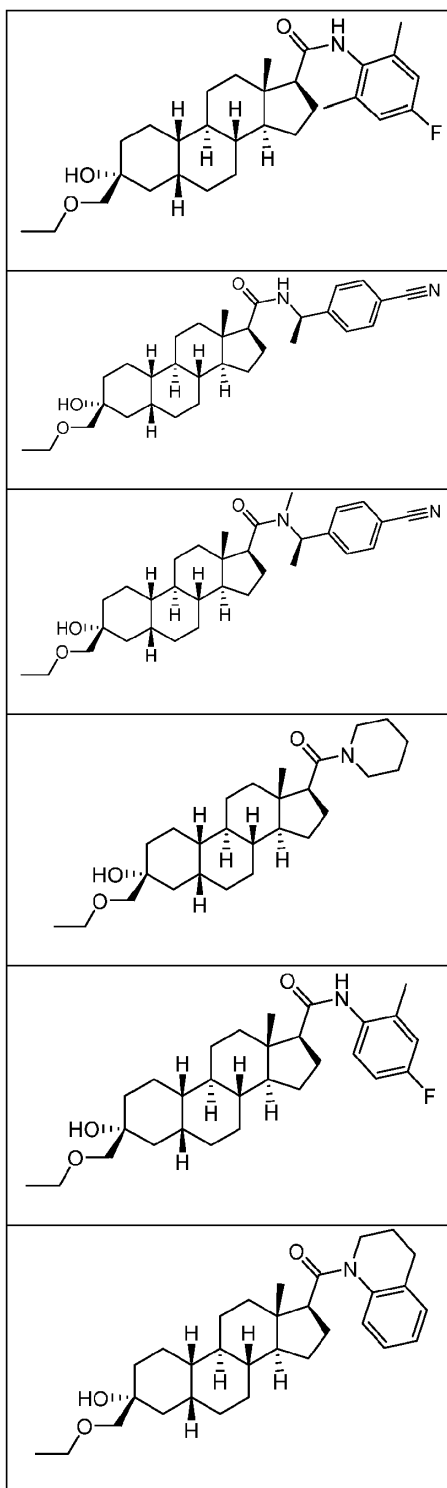
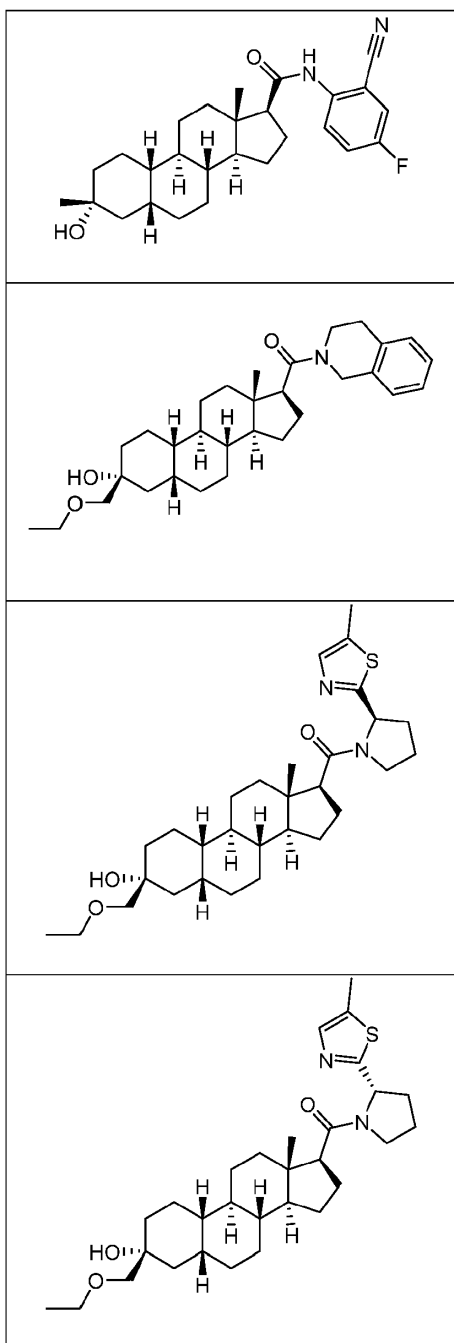
13. Forbindelse ifølge krav 1 av formelen

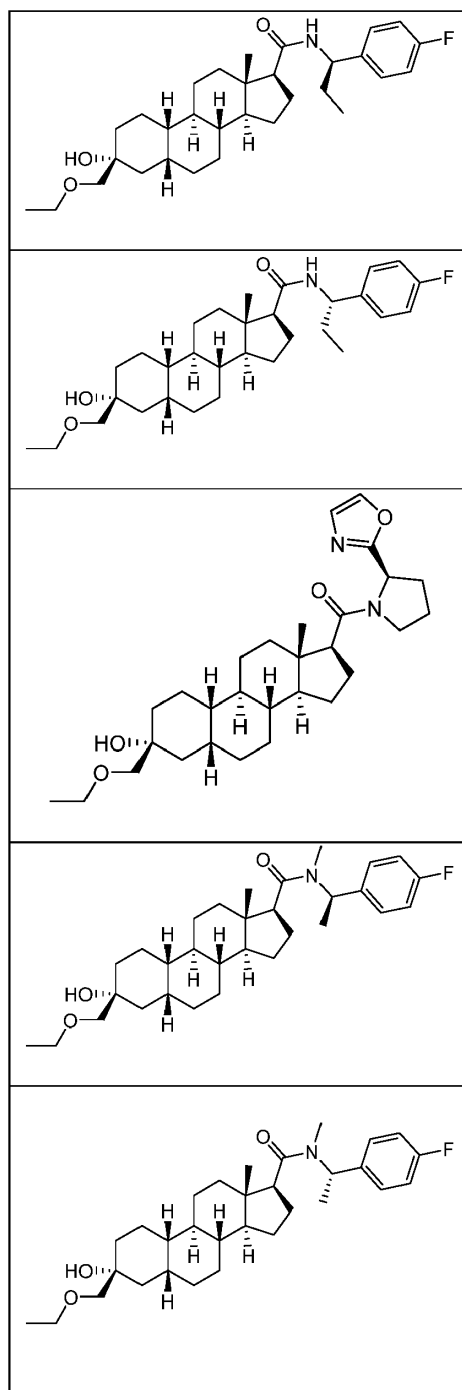
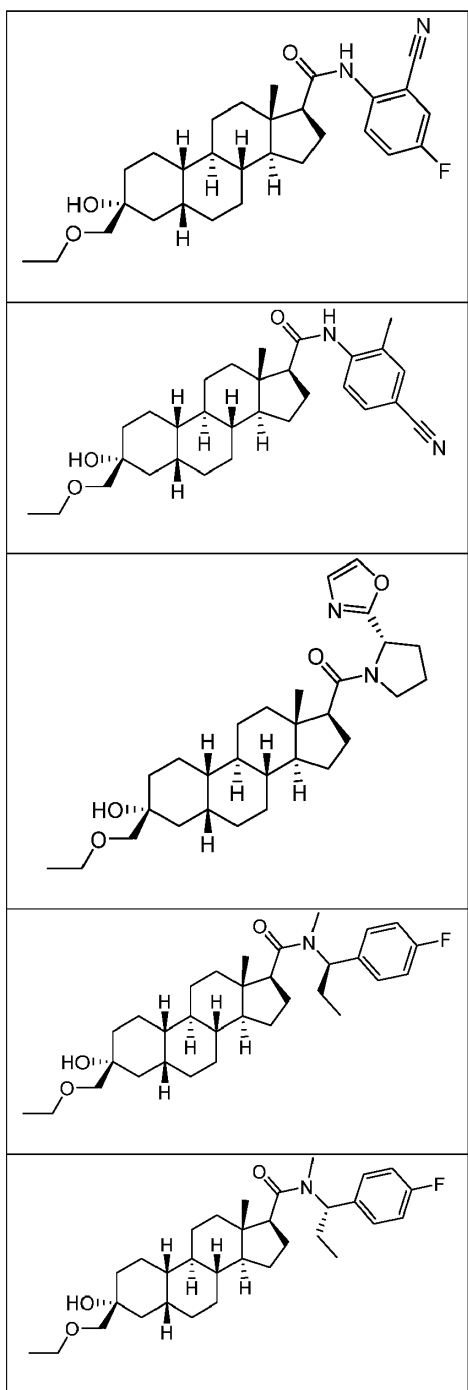


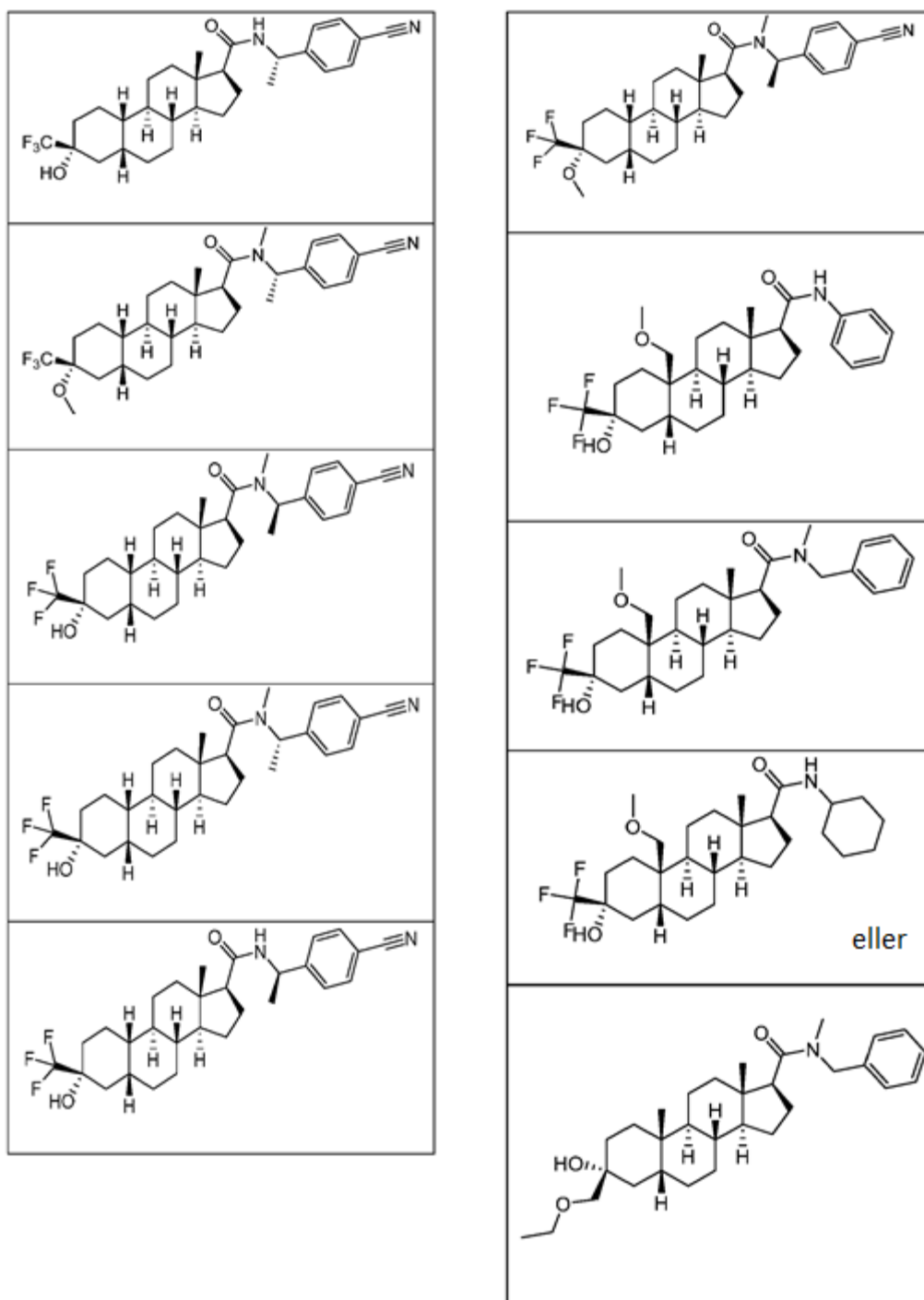




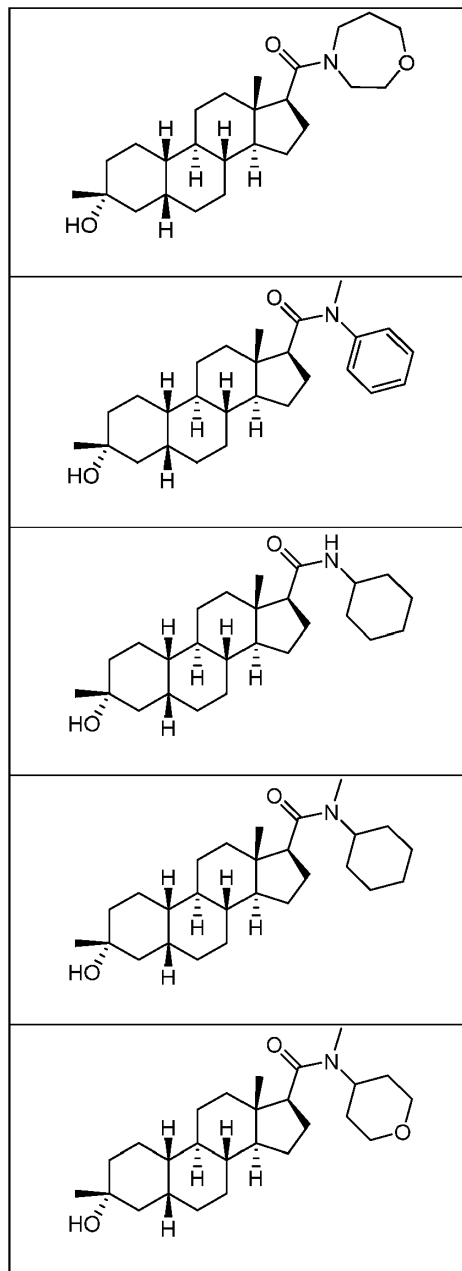
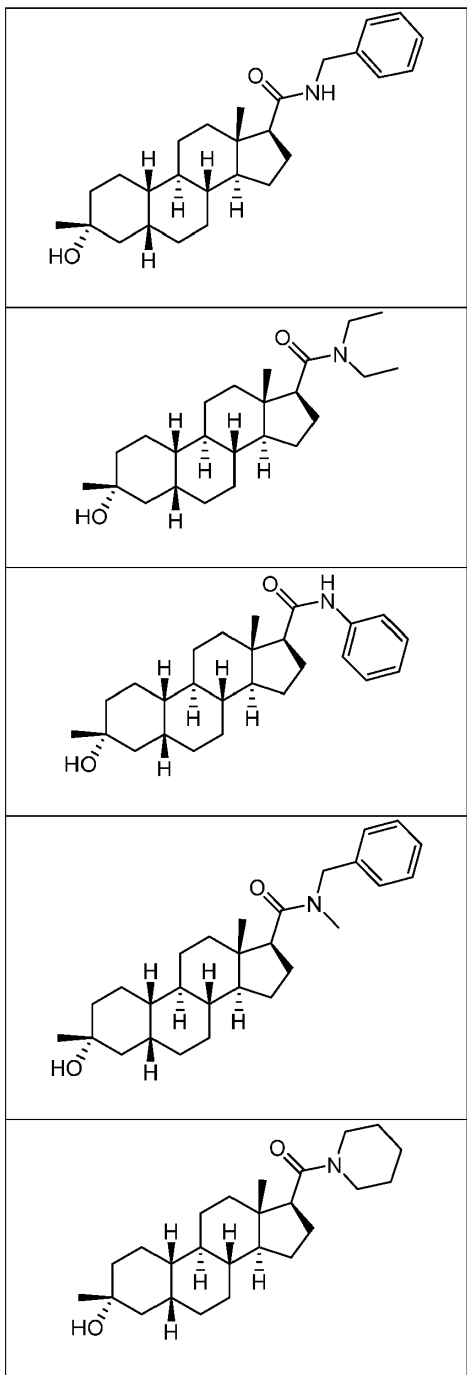


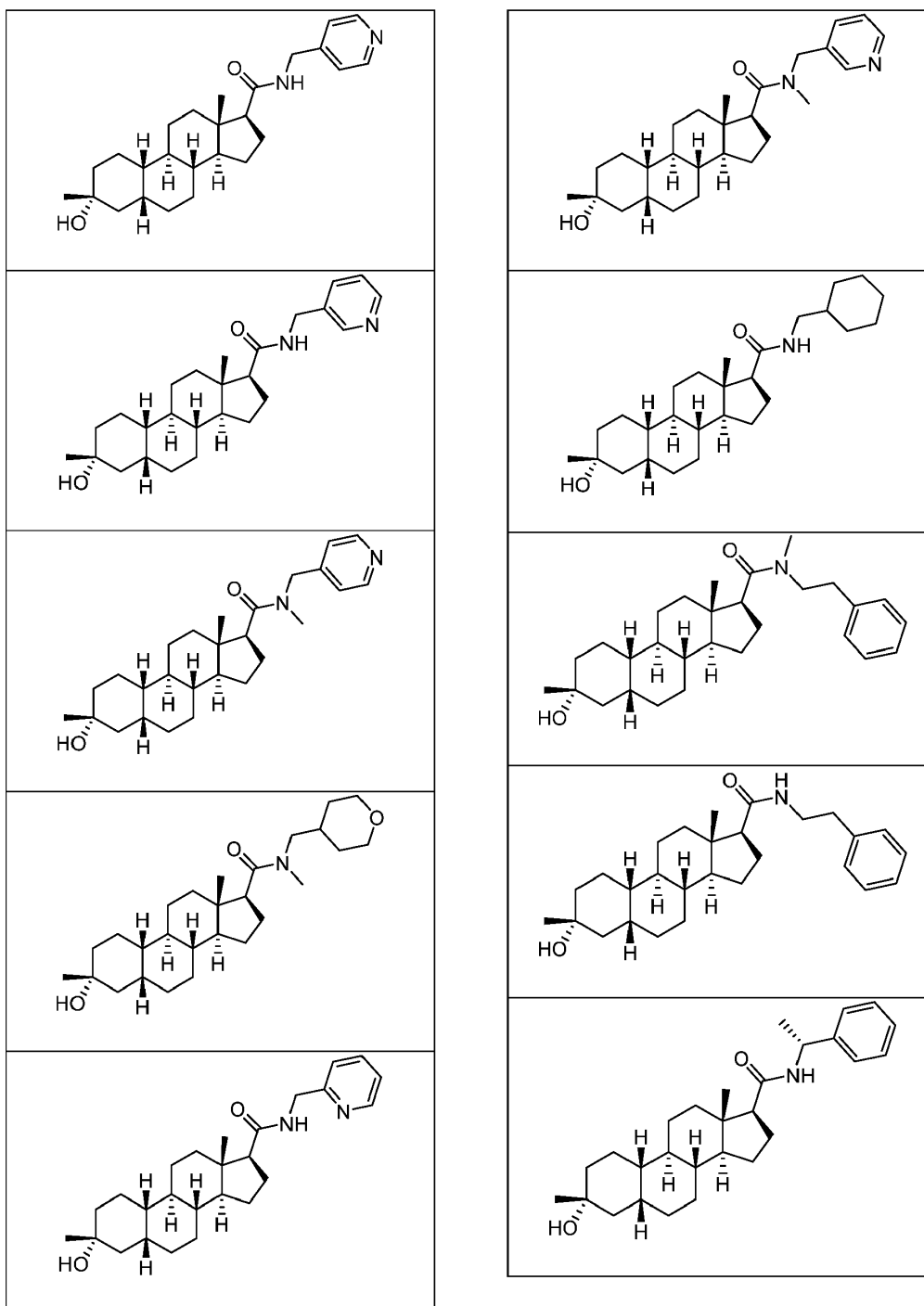


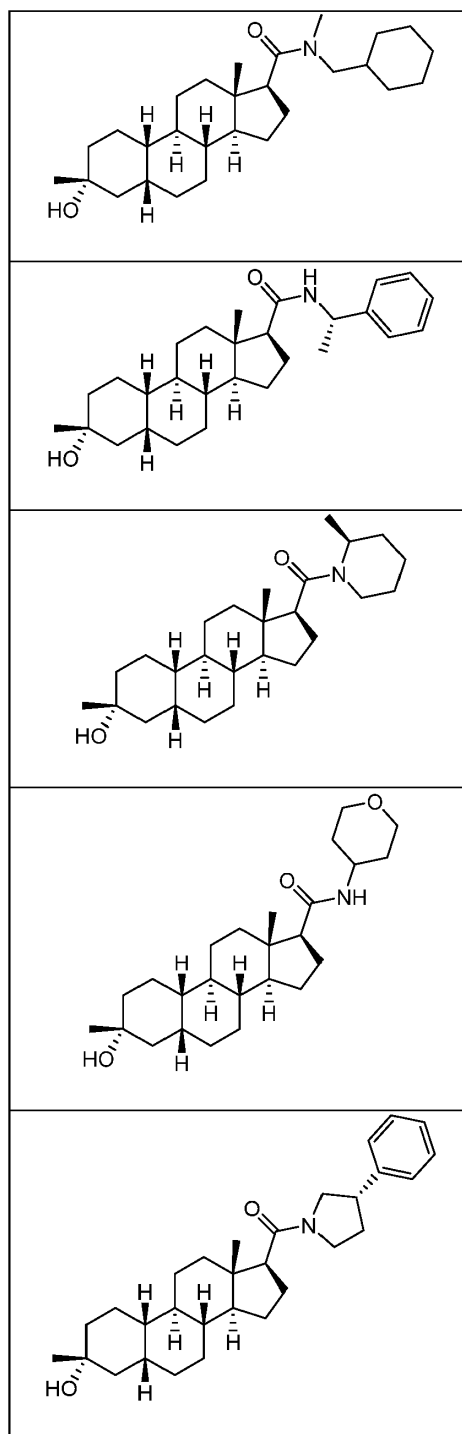
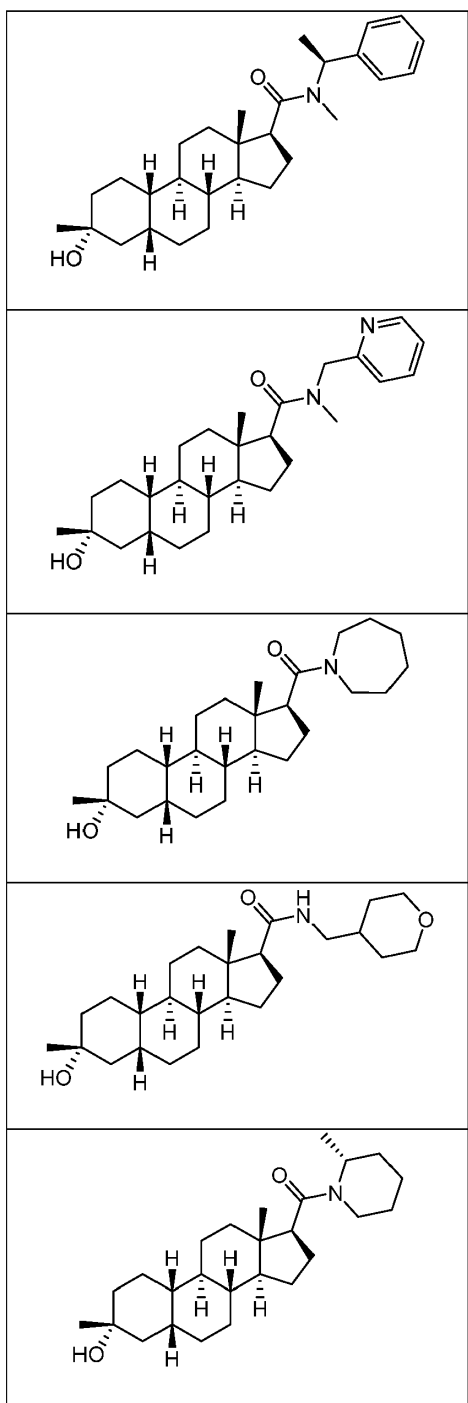


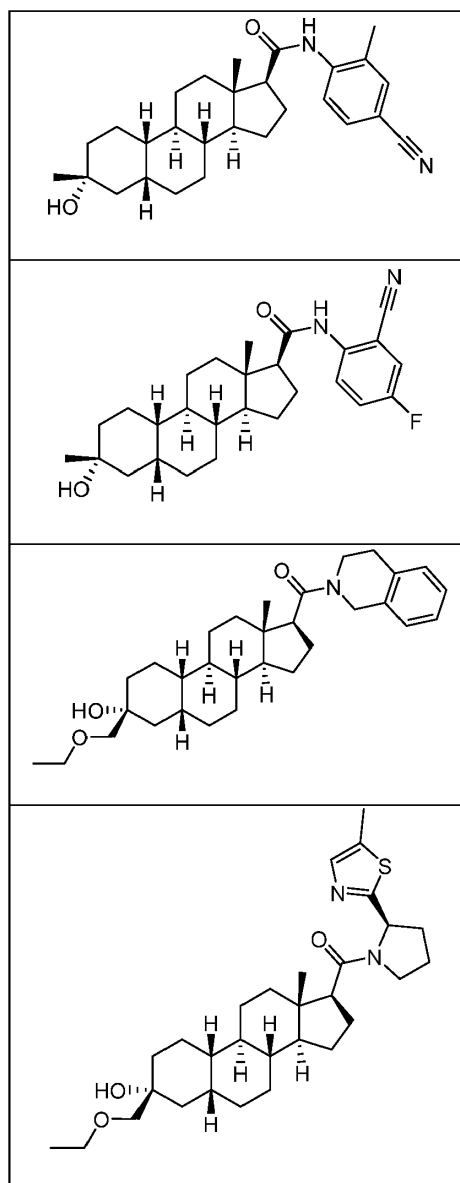
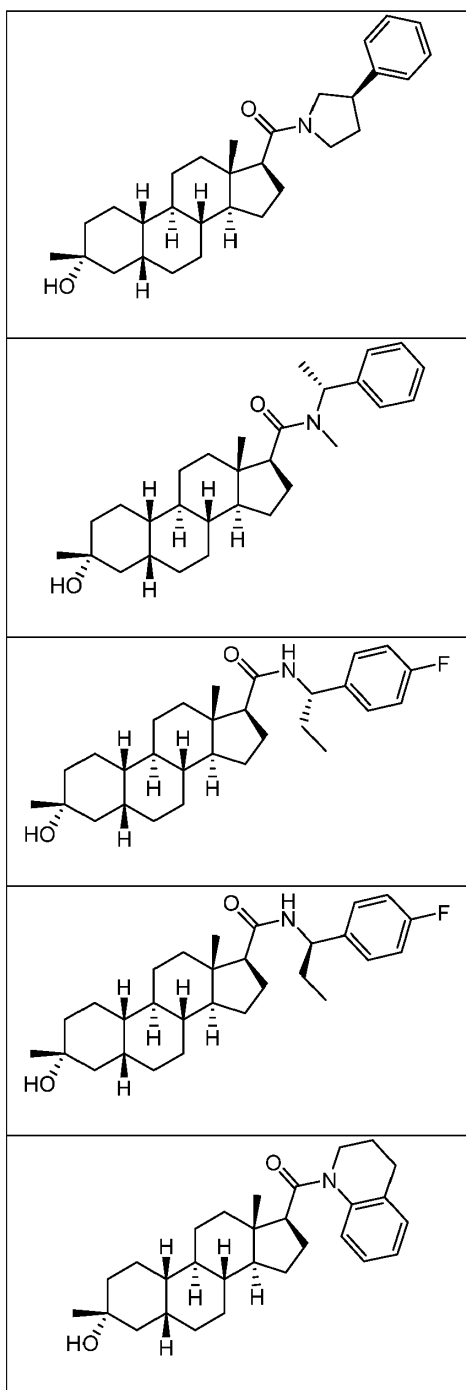


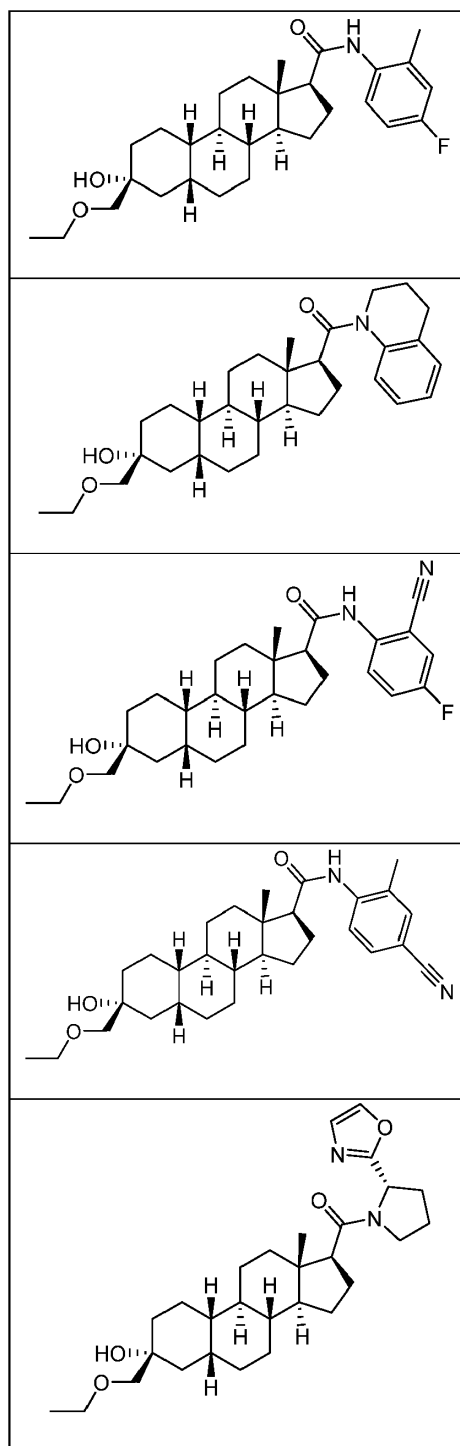
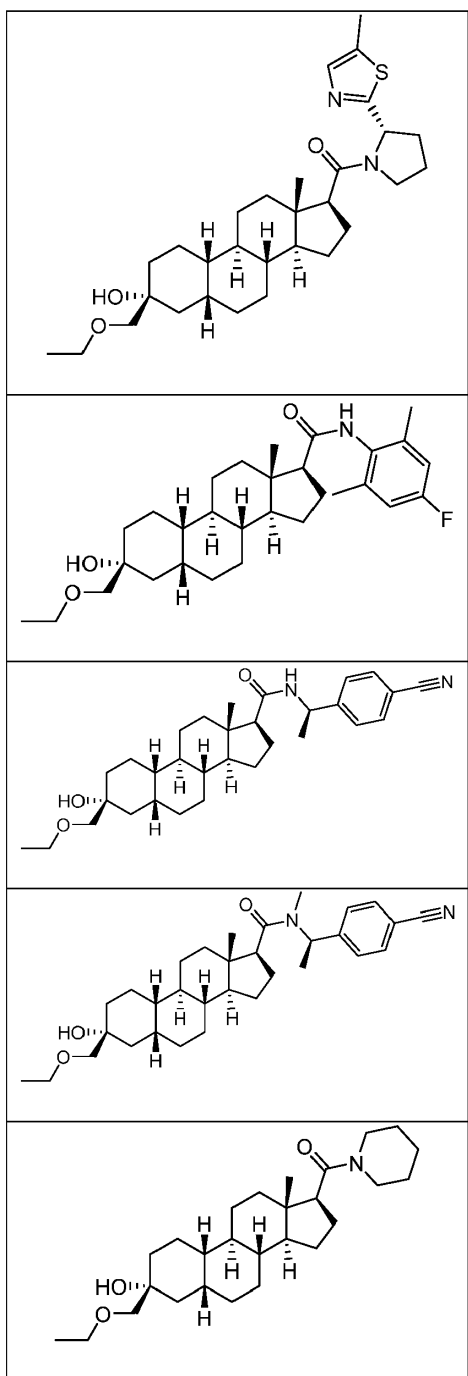
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse av formelen:

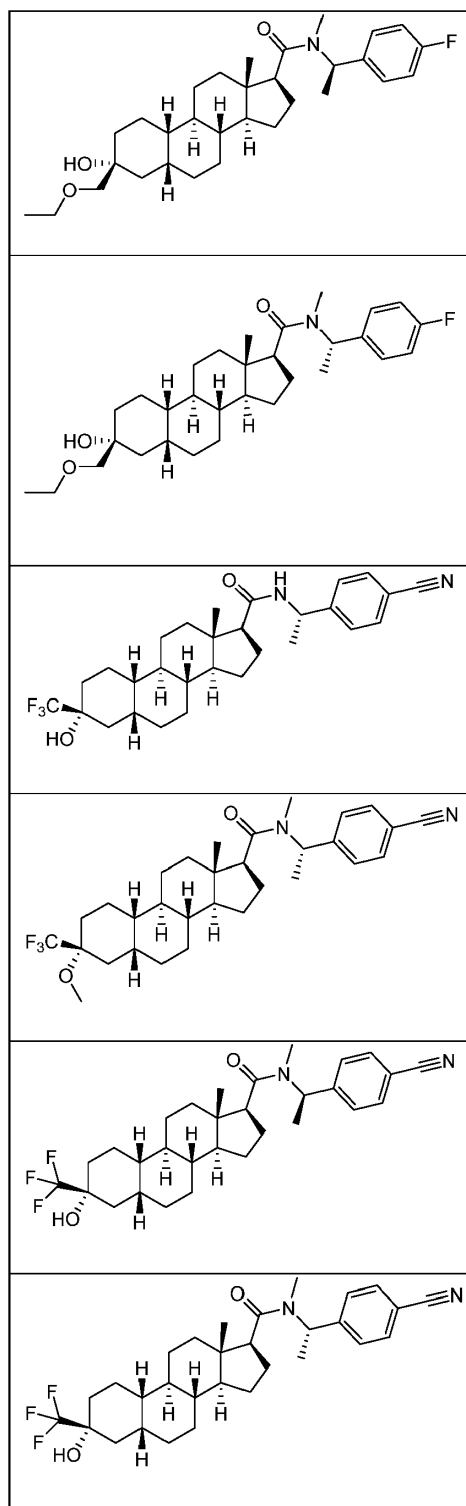
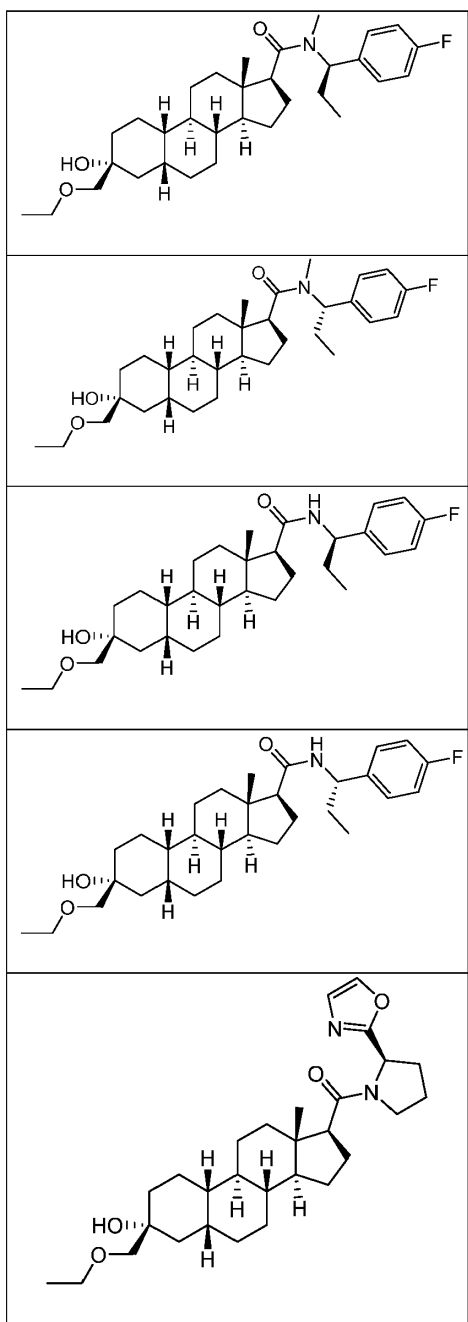


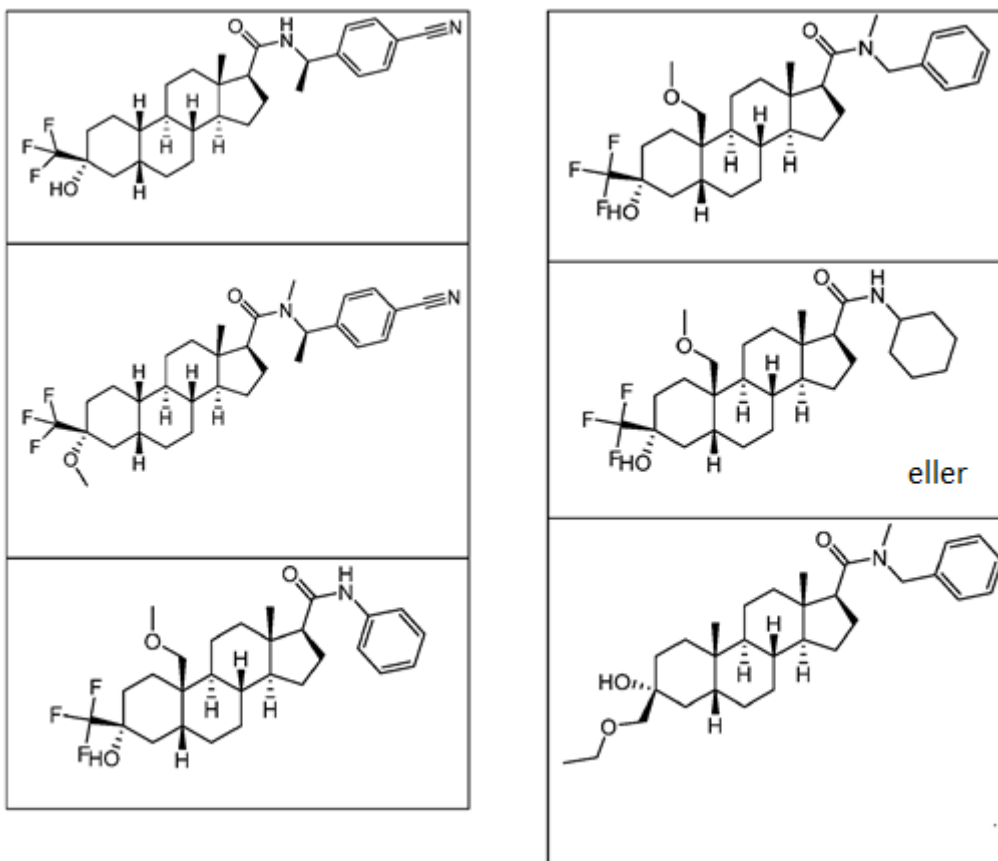












14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, eller en sammensetning ifølge krav 14, for anvendelse for å indusere sedasjon og/eller anestesi hos et individ.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for å indusere sedasjon og/eller anestesi hos et individ, hvori individet opplever sedasjon og/eller anestesi innen to timer etter administrering; for eksempel hvori individet opplever sedasjon og/eller anestesi innen én time etter administrering; eller for eksempel hvori individet opplever sedasjon og/eller anestesi øyeblikkelig.

17. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–16, hvori forbindelsen administreres ved intravenøs administrering; for eksempel hvori forbindelsen administreres kronisk.

18. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–17, hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med et annet terapeutisk middel.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, eller en sammensetning ifølge krav 14, for anvendelse for å

- a) behandle anfall hos et individ;
- b) behandle epilepsi eller status epilepticus hos et individ;
- c) behandle en nevroendokrin lidelse eller dysfunksjon hos et individ;
- d) behandle en nevrodegenerativ sykdom eller lidelse hos et individ;
- e) behandle en bevegellesforstyrrelse eller skjelving hos et individ;
- f) behandle en stemningslidelse eller angstlidelse hos et individ;
- g) behandle lidelser relatert til GABA-funksjon hos et individ; eller
- h) behandle en CNS-relatert lidelse hos et individ; for eksempel hvori den CNS-relaterte lidelsen er en søvnforstyrrelse, en humørforstyrrelse, en schizofrenispektrumforstyrrelse, en krampeforstyrrelse, en forstyrrelse av hukommelse og/eller kognisjon, en bevegellesforstyrrelse, en personlighetsforstyrrelse, autismspekterforstyrrelse, smerte, traumatisk hjerneskade, en vaskulær sykdom, en stoffmisbruksforstyrrelse og/eller abstinenssyndrom, eller tinnitus; eller hvori individet er et individ med Retts syndrom, fragilt X-syndrom eller Angelmans syndrom.