



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3488852 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

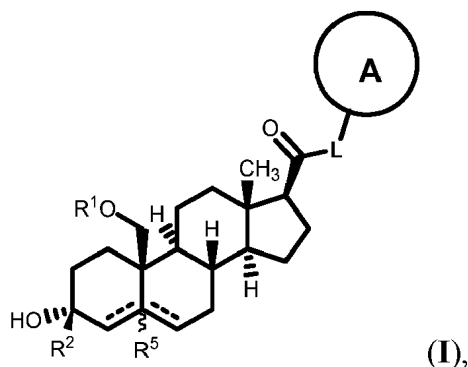
(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.28
(86)	European Application Nr.	18199381.7
(86)	European Filing Date	2014.08.22
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.29
(30)	Priority	2013.08.23, US, 201361869440 P 2013.08.23, US, 201361869446 P 2014.06.18, US, 201462014018 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
(73)	Proprietor	Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	MARTINEZ BOTELLA, Gabriel, 17 Parmenter Road, Wayland, MA 01778, USA HARRISON, Boyd, L., 9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550, USA ROBICHAUD, Albert, Jean, 2 Earhart St., 915, Cambridge, MA 02141, USA SALITURO, Francesco, Gerald, 25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752, USA HERR, Robert, Jason, 248 New Salem South, Voorheesville, NY 12186, USA KARGBO, Robert, Borbo, 7217 Winslet Blvd, Apt. 2D, Indianapolis, IN 46217-9484, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/056181 WO-A1-95/21617 US-A- 4 071 625 WO-A2-2013/188792

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 for bruk i behandling av en CNS-relatert forstyrrelse i et menneskelig subjekt med behov derav, som omfatter (1) en forbindelse med formelen **(I)** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller (2) en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, hvor:



hvor:

A er en eventuelt substituert nitrogenholdig heteroaryl eller heterosyklyl;

L er -C(R³)(R³)-, -O-, -S- eller -NR³-;

R¹ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, karbosyklyl eller heterosyklyl;

R² er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, eller C₁-C₆-alkoksy;

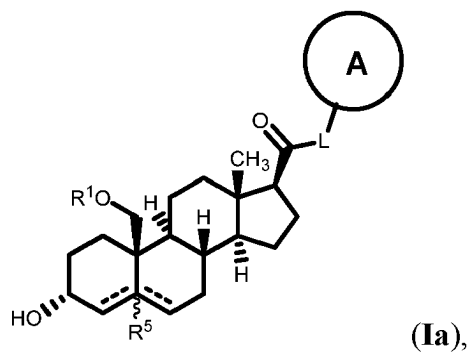
hver R³ er uavhengig hydrogen eller C₁-C₆-alkyl;

R⁵ er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvor

når en av ----- er en dobbeltbinding, den andre ----- er en enkeltbinding; og når en av ----- er en dobbeltbinding, R⁵ er fraværende.

2. En forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel **(Ia)**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor:

A er en eventuelt substituert nitrogenholdig heteroaryl eller heterosyklyl;

L er -C(R³)(R³)-, -O-, -S- eller -NR³-;

R^1 er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, karbosyklyl eller heterosyklyl;

hver R^3 er uavhengig hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

R^5 er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvor

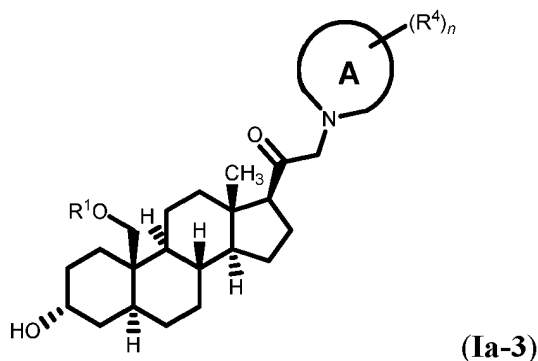
når en av ----- er en dobbeltbinding, den andre ----- er en enkeltbinding; og

når en av ----- er en dobbeltbinding, R^5 er fraværende.

3. Forbindelsen for bruk ifølge krav 2, hvor A er

- monosyklisk;
- monosyklisk og bundet gjennom et nitrogen;
- en heteroaryl;
- en heteroaryl som omfatter opp til fem nitrogenatomer;
- en heteroaryl som er valgt fra benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopyrazol, azabenzopyrazol eller diazabenzopyrazol;
- en 5-leddet heteroaryl eller heterosyklyl;
- en 5-leddet heteroaryl eller heterosyklyl som omfatter opp til fire nitrogenatomer;
- en 5-leddet heteroaryl eller heterosyklyl som omfatter 2, 3 eller 4 nitrogenatomer; eller
- pyrazol, triazol eller tetrazol.

4. Forbindelsen for bruk ifølge krav 2, hvor forbindelsen har formelen (**Ia-3**):



hvor

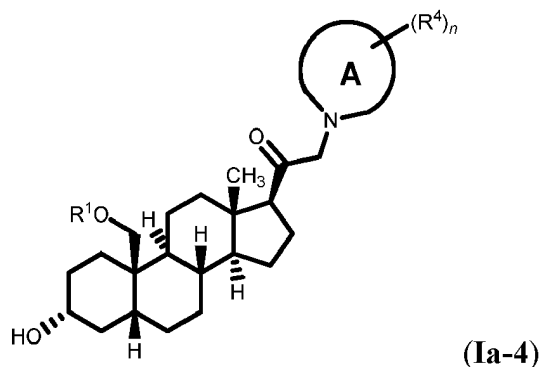
R^4 er cyano, nitro, hydroksy, halo, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)(R^c)$, $-C(O)OR^a$, $-N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_{0-2}OR^a$, eller $S(O)_{0-2}N(R^b)(R^c)$;

hver R^a er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

hver R^b og R^c er uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, karbosyklyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl eller

R^b og R^c , tilsammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring (*f.eks.* en 3-7-leddet ring, *f.eks.* en 5-7-leddet ring; en ring som inneholder i det minste ett heteroatom, *f.eks.* et nitrogen-, oksygen- eller svovelatom); og n er 0, 1, 2 eller 3; eller

hvor forbindelsen for bruk har formelen (Ia-4):



hvor

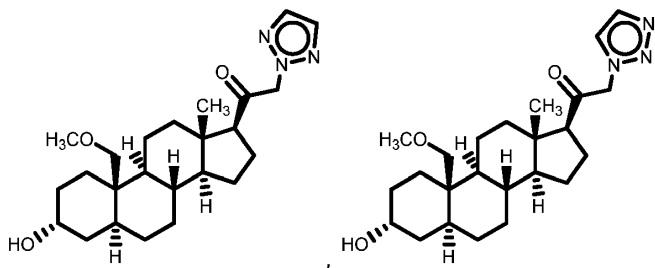
R^4 er cyano, nitro, hydroksy, halo, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)(R^c)$, $-C(O)OR^a$, $-N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_{0-2}OR^a$, eller $S(O)_{0-2}N(R^b)(R^c)$;

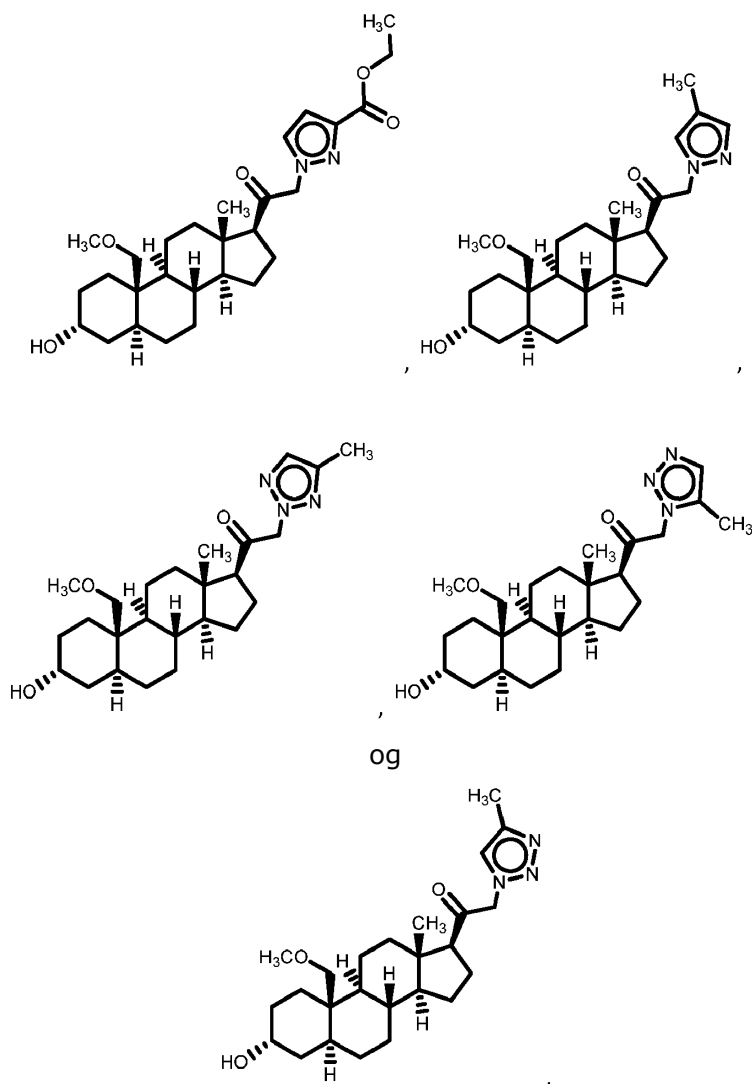
hver R^a er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

hver R^b og R^c er uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, karbosykl, heterosykl, aryl, heteroaryl eller

R^b og R^c , tilsammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring (*f.eks.* en 3-7-leddet ring, *f.eks.* en 5-7-leddet ring; en ring som inneholder i det minste ett heteroatom, *f.eks.* et nitrogen-, oksygen- eller svovelatom); og n er 0, 1, 2 eller 3.

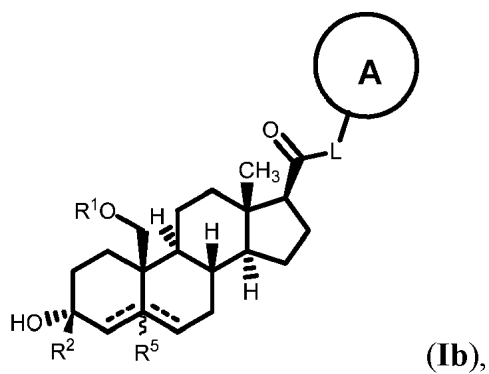
5. Forbindelsen for bruk ifølge krav 4, hvor forbindelsen har formelen (**Ia-3**), hvor forbindelsen er valgt fra:





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. En forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formelen (**Ib**):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor:

A er en eventuelt substituert nitrogenholdig heteroaryl eller heterosyklyl;

L er $-C(R^3)(R^3)-$, $-O-$, $-S-$ eller $-NR^3-$;

R^1 er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, karbosykl, eller heterosykl;

R^2 er C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy;

hver R^3 er uavhengig hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

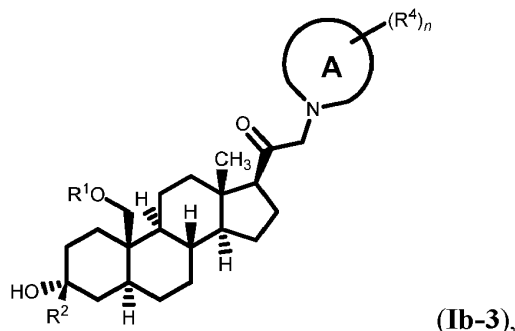
R^5 er fraværende eller hydrogen; og

----- representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, hvor

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

når en av ----- er en dobbeltbinding, R^5 er fraværende.

7. Forbindelsen for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen har formelen (**Ib-3**)



hvor

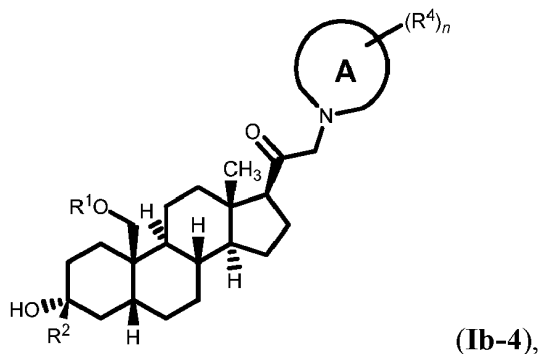
R^4 er cyano, nitro, hydroksy, halo, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)(R^c)$, $-C(O)OR^a$, $-N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_{0-2}OR^a$, eller $S(O)_{0-2}N(R^b)(R^c)$;

hver R^a er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

hver R^b og R^c er uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, karbosykl, heterosykl, aryl, heteroaryl eller

R^b og R^c , tilsammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring (*f.eks.* en 3-7-leddet ring, *f.eks.* en 5-7-leddet ring; en ring som inneholder i det minste ett heteroatom, *f.eks.* et nitrogen-, oksygen- eller svovelatom); og n er 0, 1, 2 eller 3; eller

hvor forbindelsen for bruk har formelen (**Ib-4**)



hvor

R^4 er cyano, nitro, hydroksy, halo, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)(R^c)$, $-C(O)OR^a$, $-N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_{0-2}OR^a$, eller $S(O)_{0-2}N(R^b)(R^c)$;

hver R^a er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl;

hver R^b og R^c er uavhengig hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, karbosyklyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl eller

R^b og R^c , tilsammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring (*f.eks.* en 3-7-leddet ring, *f.eks.* en 5-7-leddet ring; en ring som inneholder i det minste ett heteroatom, *f.eks.* et nitrogen-, oksygen- eller svovelatom); og n er 0, 1, 2 eller 3.

8. Forbindelsen for bruk ifølge krav 6, hvor A er

- a) monosyklisk;
- b) bisyklisk;
- c) bundet gjennom et nitrogen;
- d) en 5-leddet eller 6-leddet heteroaryl eller heterosyklyl og er bundet gjennom et nitrogen;
- e) et 5-leddet eller 6-leddet heteroaryl eller heterosyklyl som omfatter opp til fire nitrogenatomer og er bundet gjennom et nitrogen;
- f) en 5-leddet eller 6-leddet heteroaryl eller heterosyklyl som omfatter 1, 2, 3 eller 4 nitrogenatomer og er bundet gjennom et nitrogen;
- g) en heterosyklyl;
- h) en heterosyklyl som er valgt fra morfolin eller piperazin;
- i) en heteroaryl;
- j) en heteroaryl som omfatter opp til fem nitrogenatomer;
- k) en heteroaryl som er valgt fra benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopyrazol, azabenzopyrazol eller diazabenzopyrazol;
- l) en 5-leddet heteroaryl;
- m) en 5-leddet heteroaryl som omfatter opp til fire nitrogenatomer;
- n) en 5-leddet heteroaryl som omfatter 2, 3 eller 4 nitrogenatomer;
- o) en heteroaryl som er valgt fra pyrazol, triazol eller tetrazol.

9. Forbindelsen for bruk ifølge krav 6, hvor R^1 er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, karbosyklyl eller heterosyklyl; eller hvor R^1 er metyl, etyl eller isopropyl.

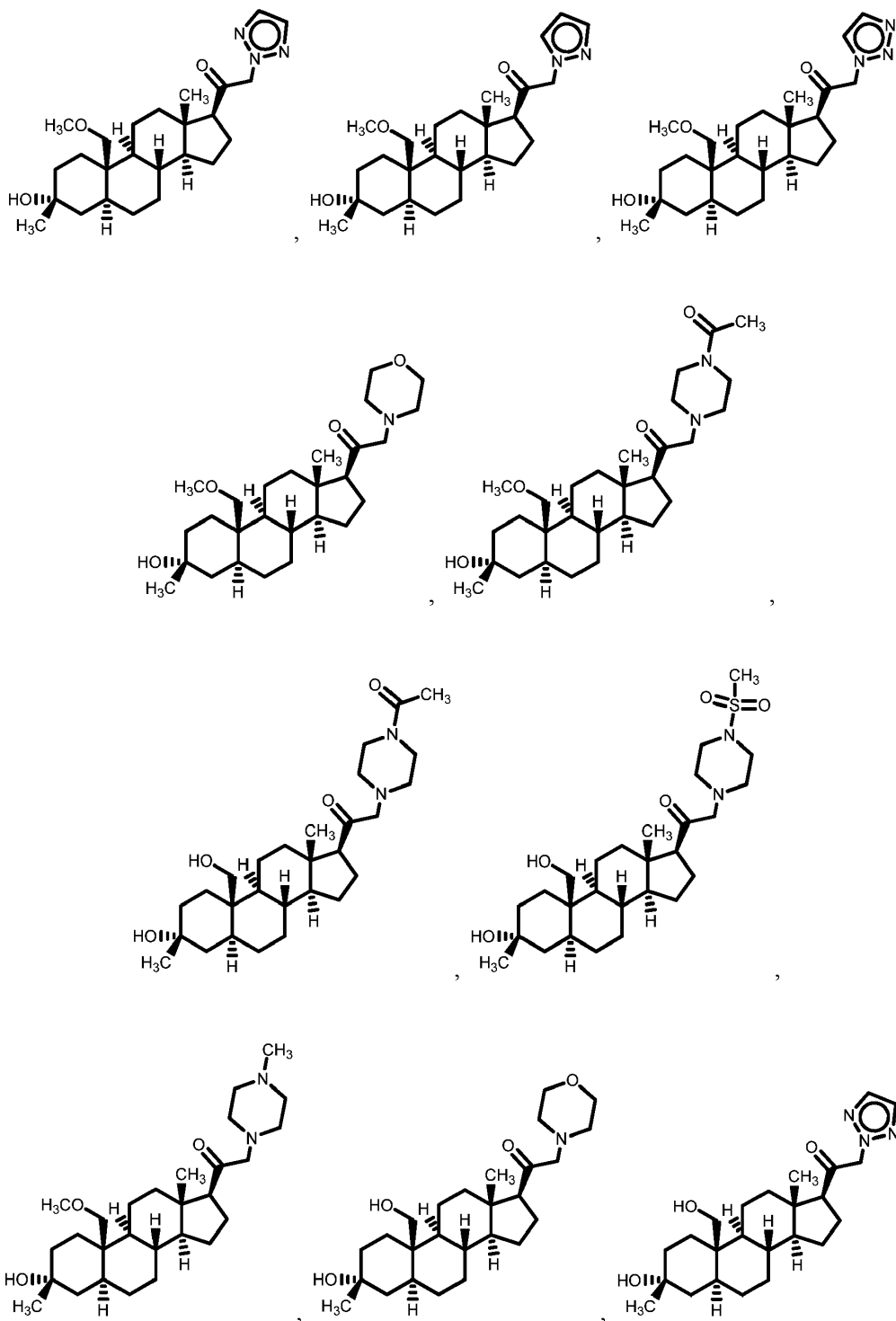
10. Forbindelsen for bruk ifølge krav 6, hvor R^2 er metyl.

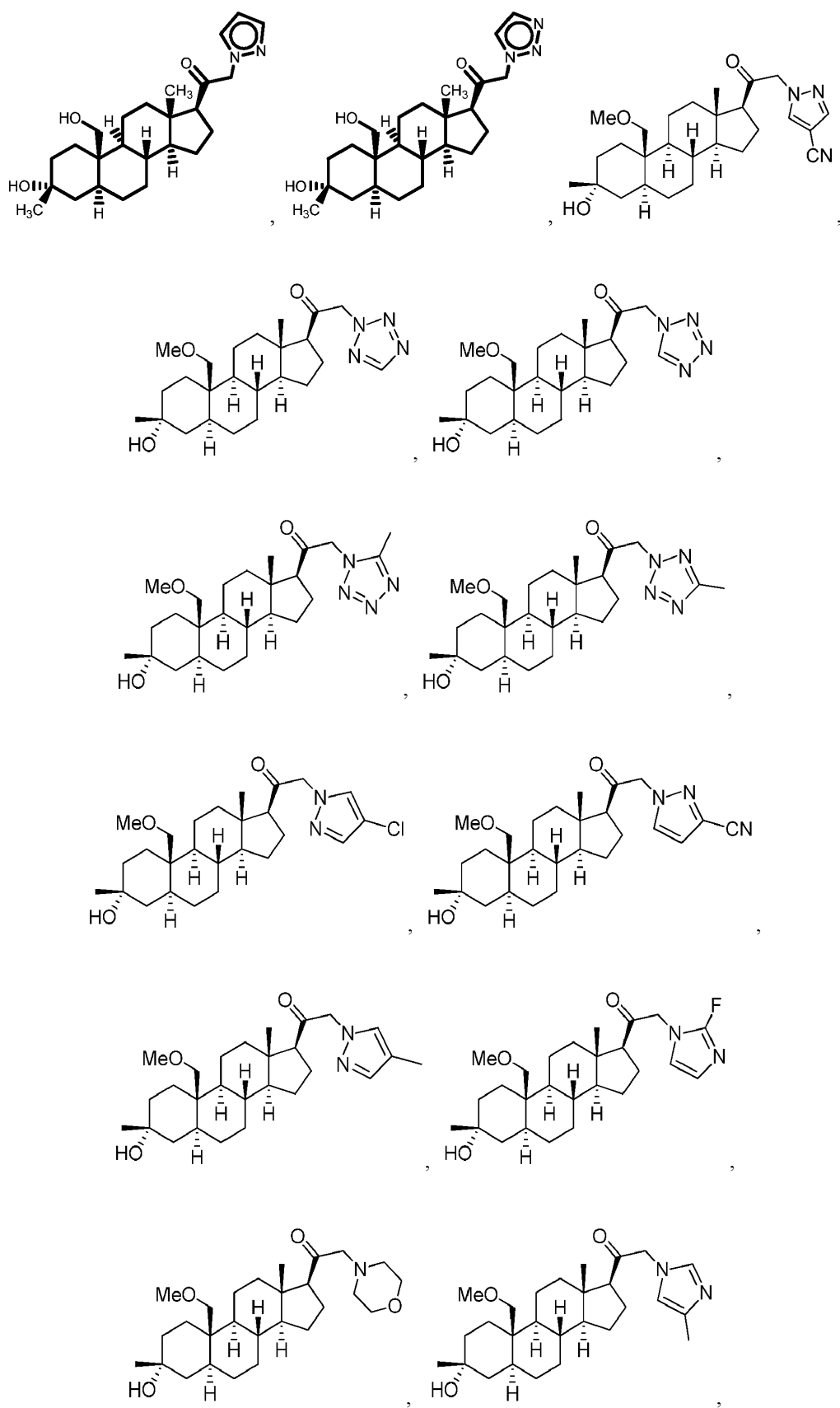
11. Forbindelsen for bruk ifølge krav 4 eller krav 7, hvor n er 0.

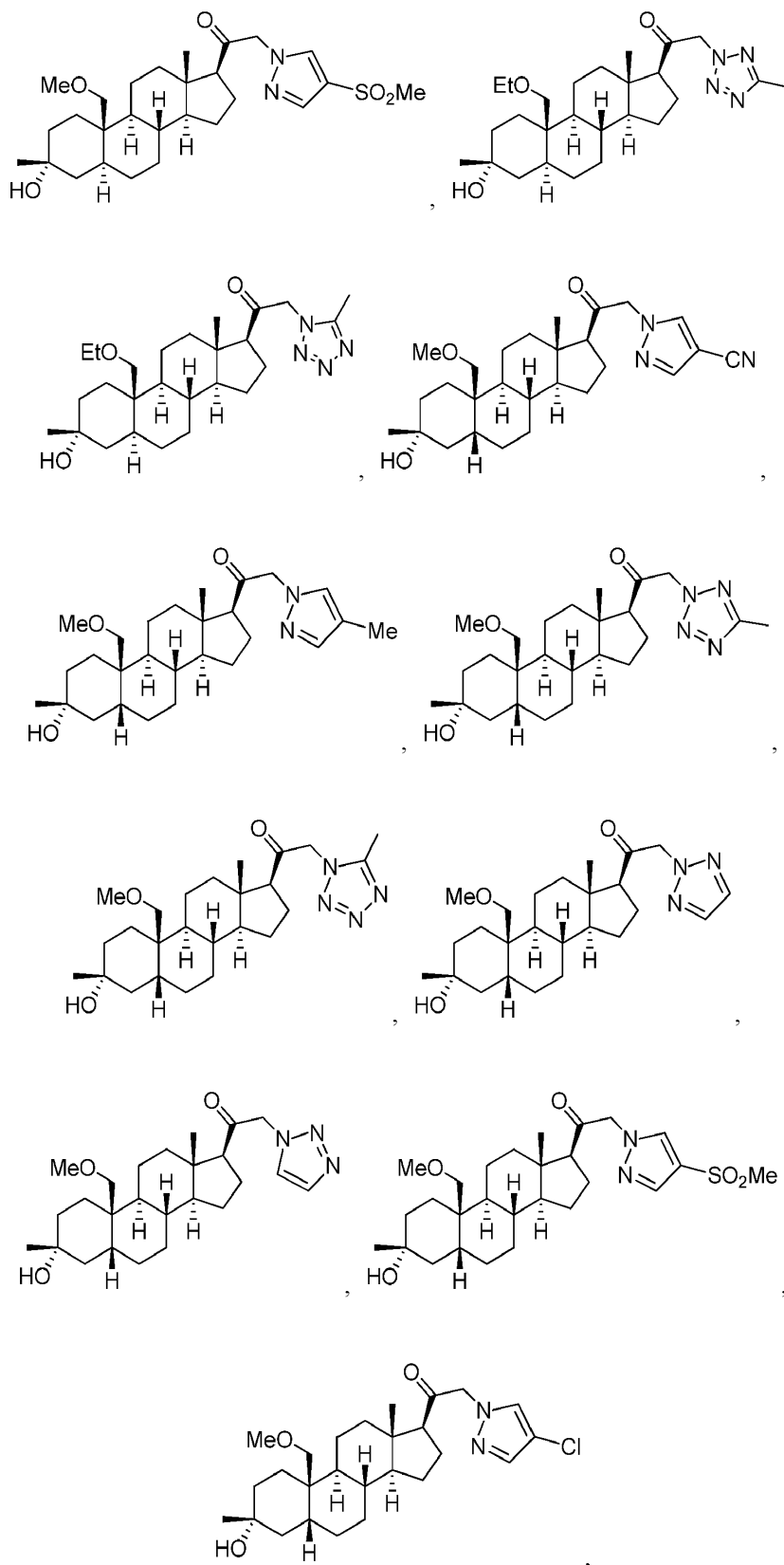
12. Forbindelsen for bruk ifølge krav 7, hvor n er 1 eller 2, og R⁴ er cyano, halo, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, -C(O)R^a, eller S(O)₀₋₂R^a; Br, Cl eller F; -OCH₃; metyl; eller S(O)₂R^a.

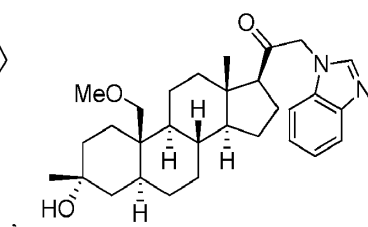
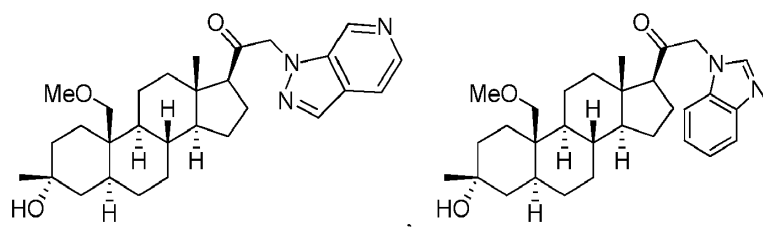
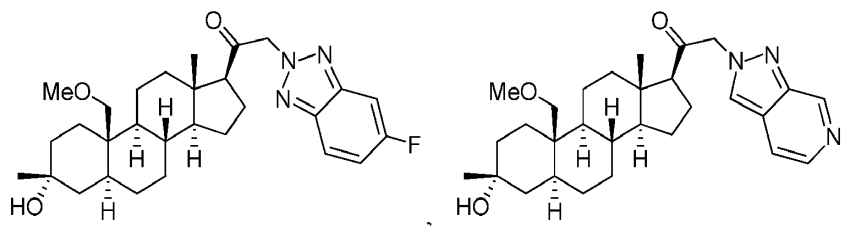
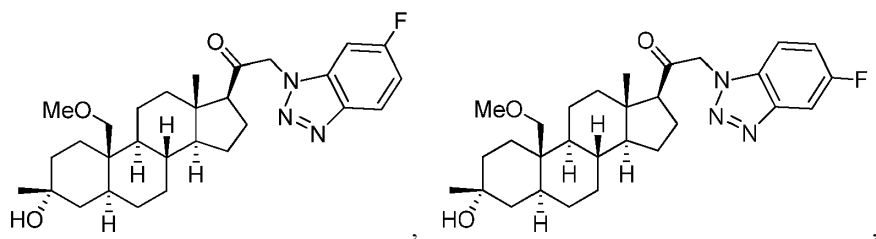
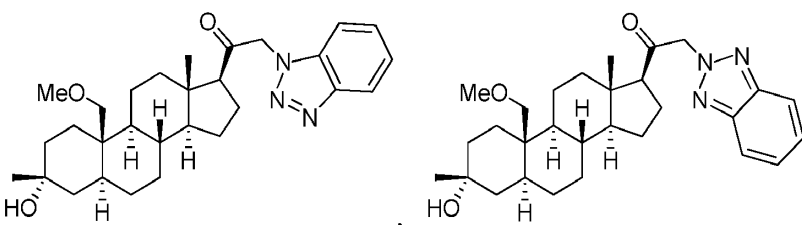
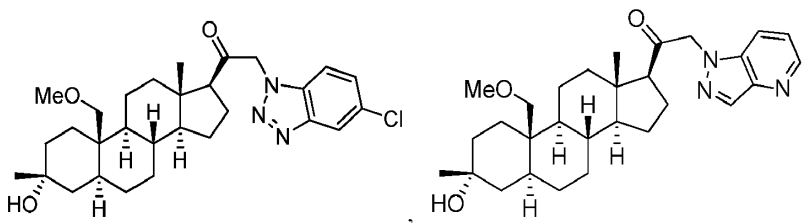
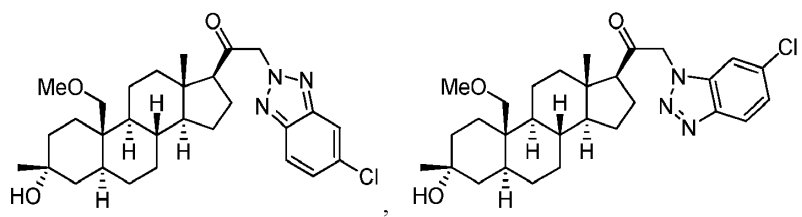
13. Forbindelsen for bruk ifølge krav 7, hvor n er 0 eller 1; R¹ er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl; og R² er metyl; eventuelt hvor R¹ er metyl, etyl eller isopropyl.

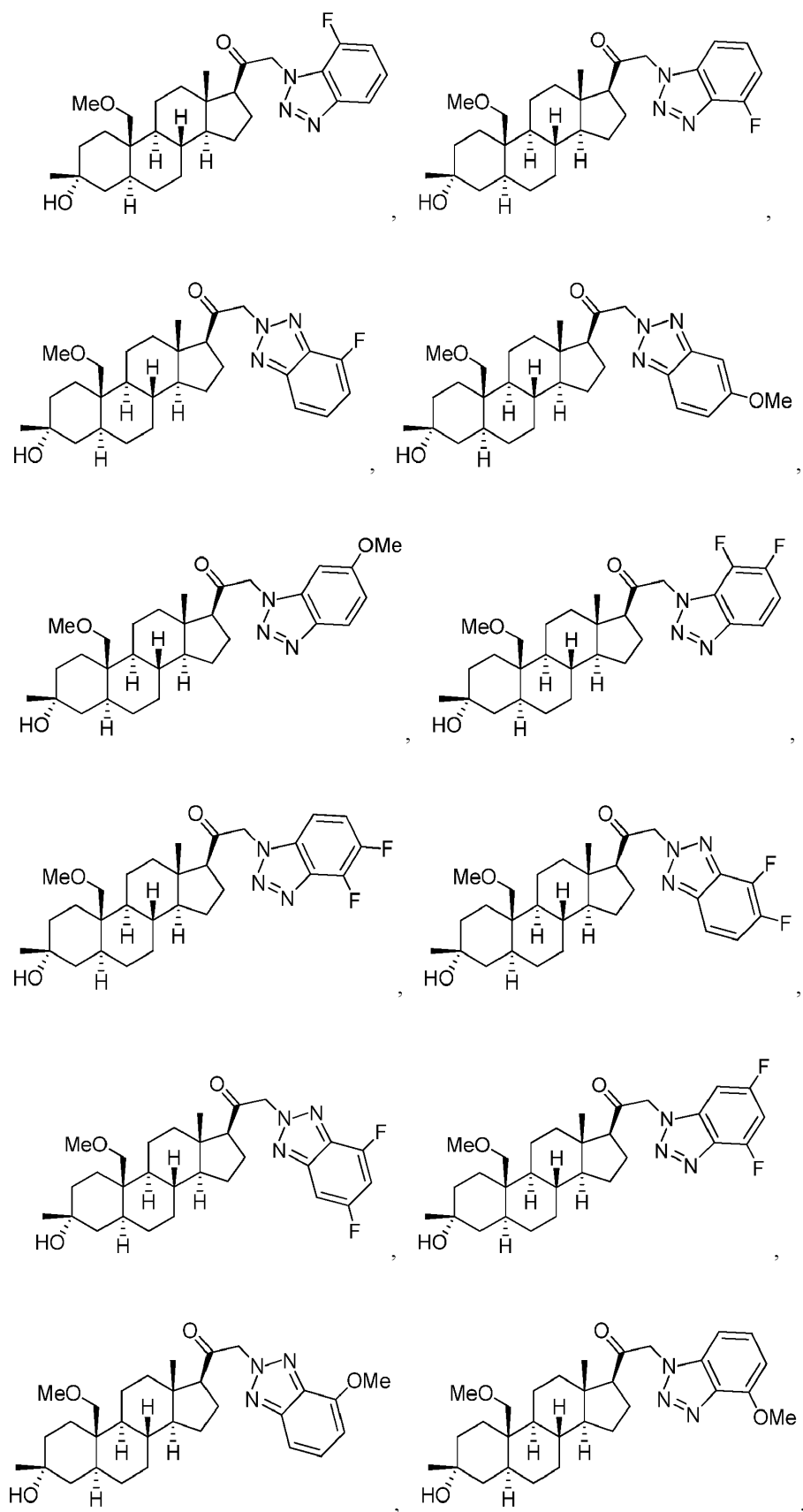
14. Forbindelsen for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen er valgt fra:

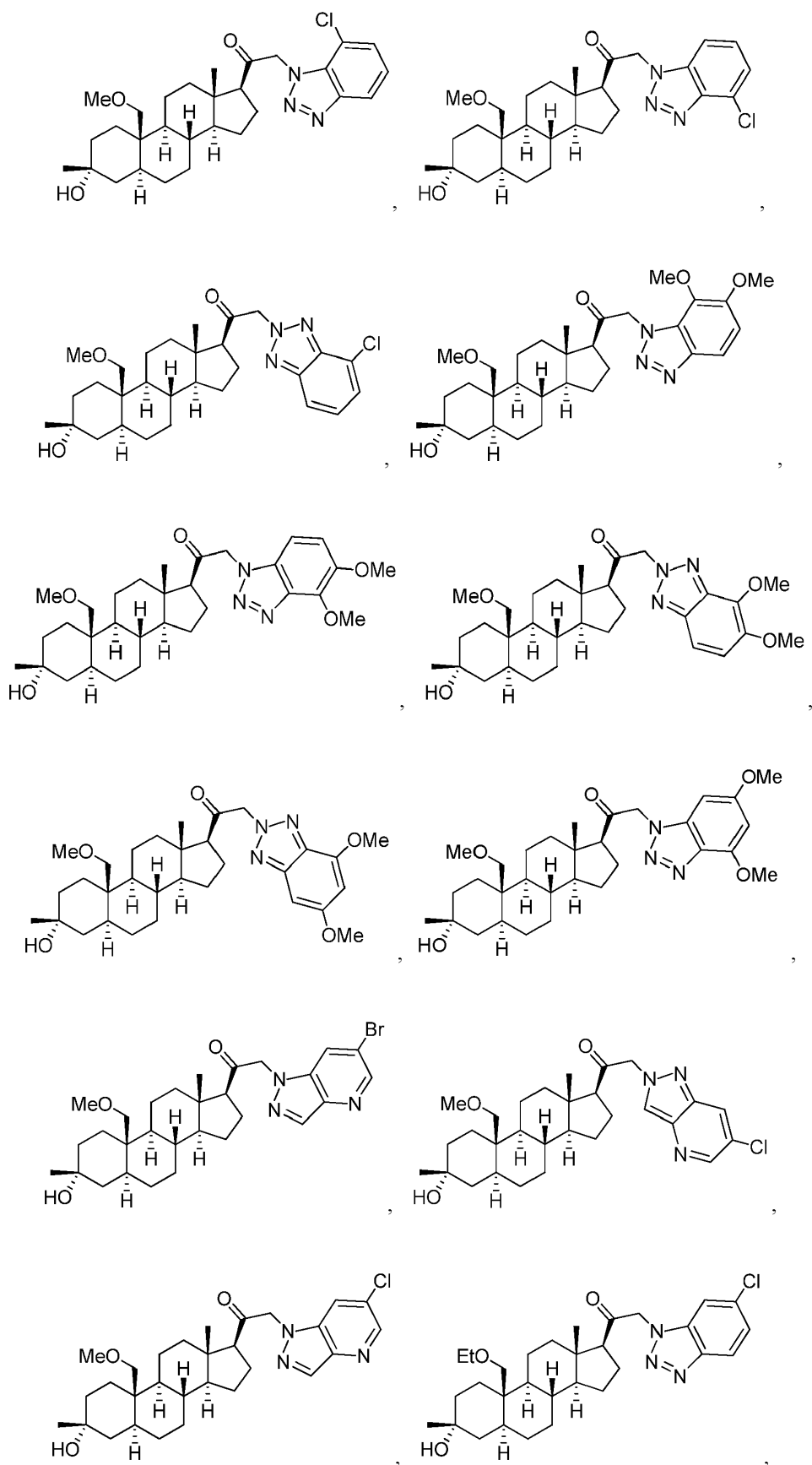


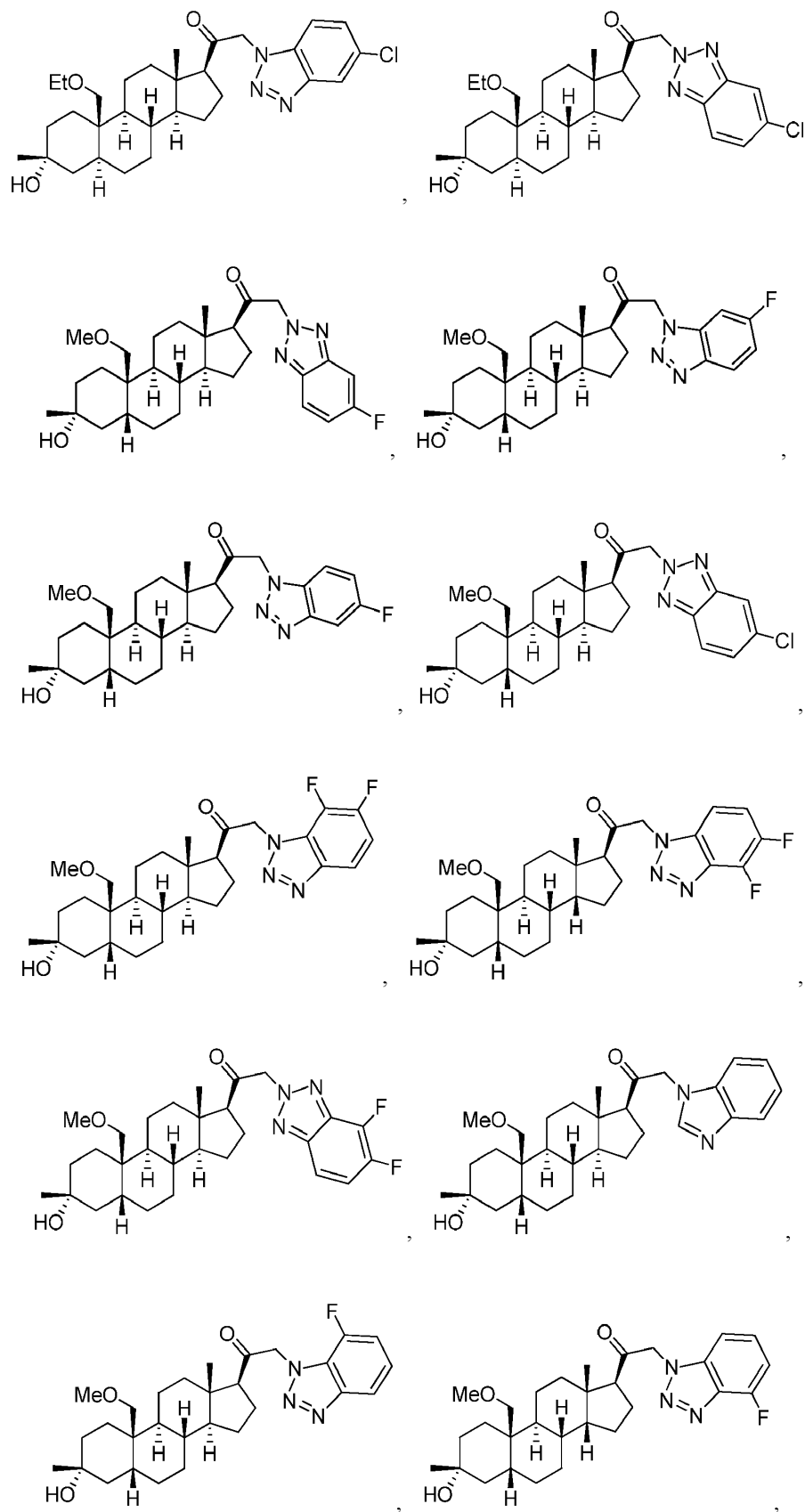


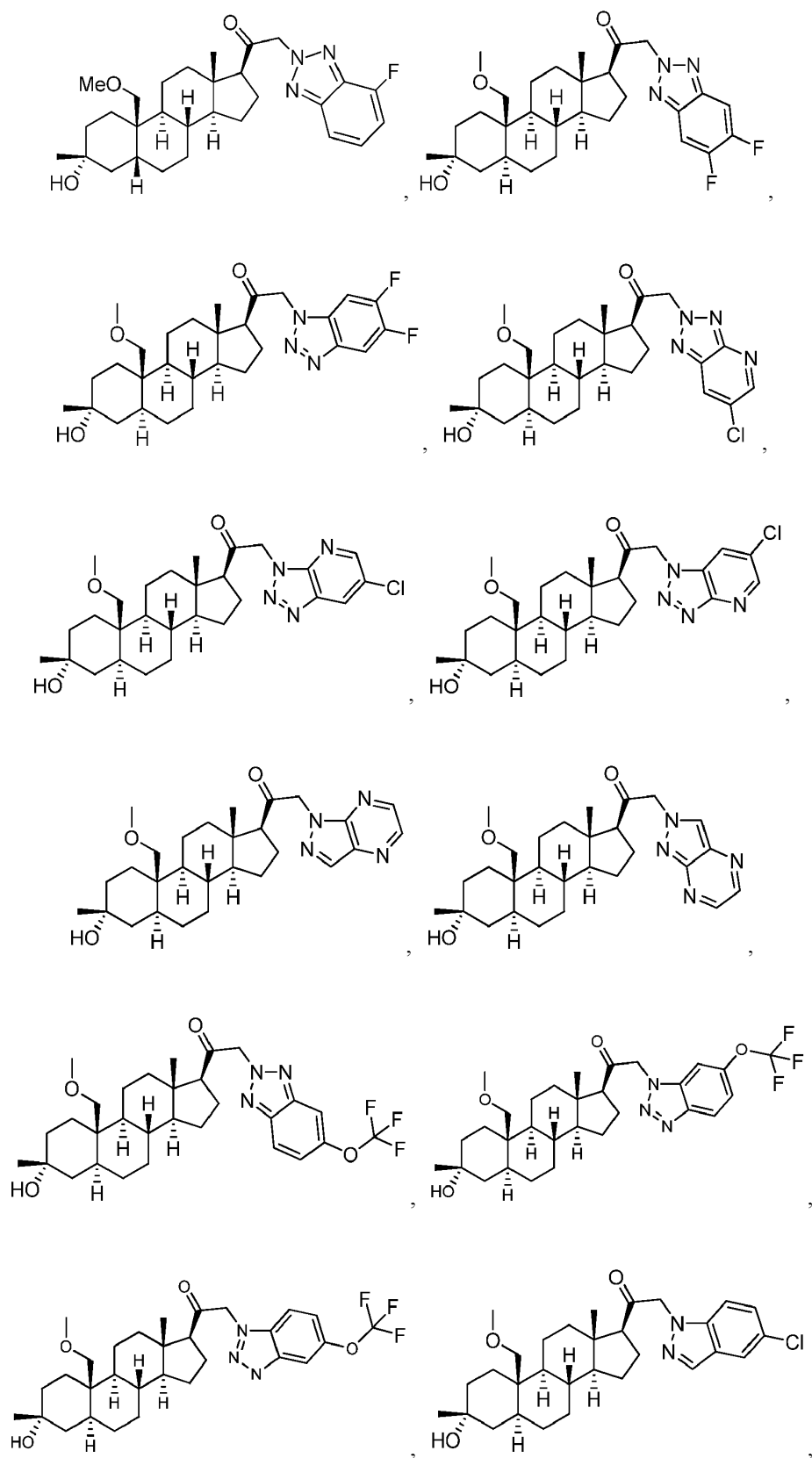


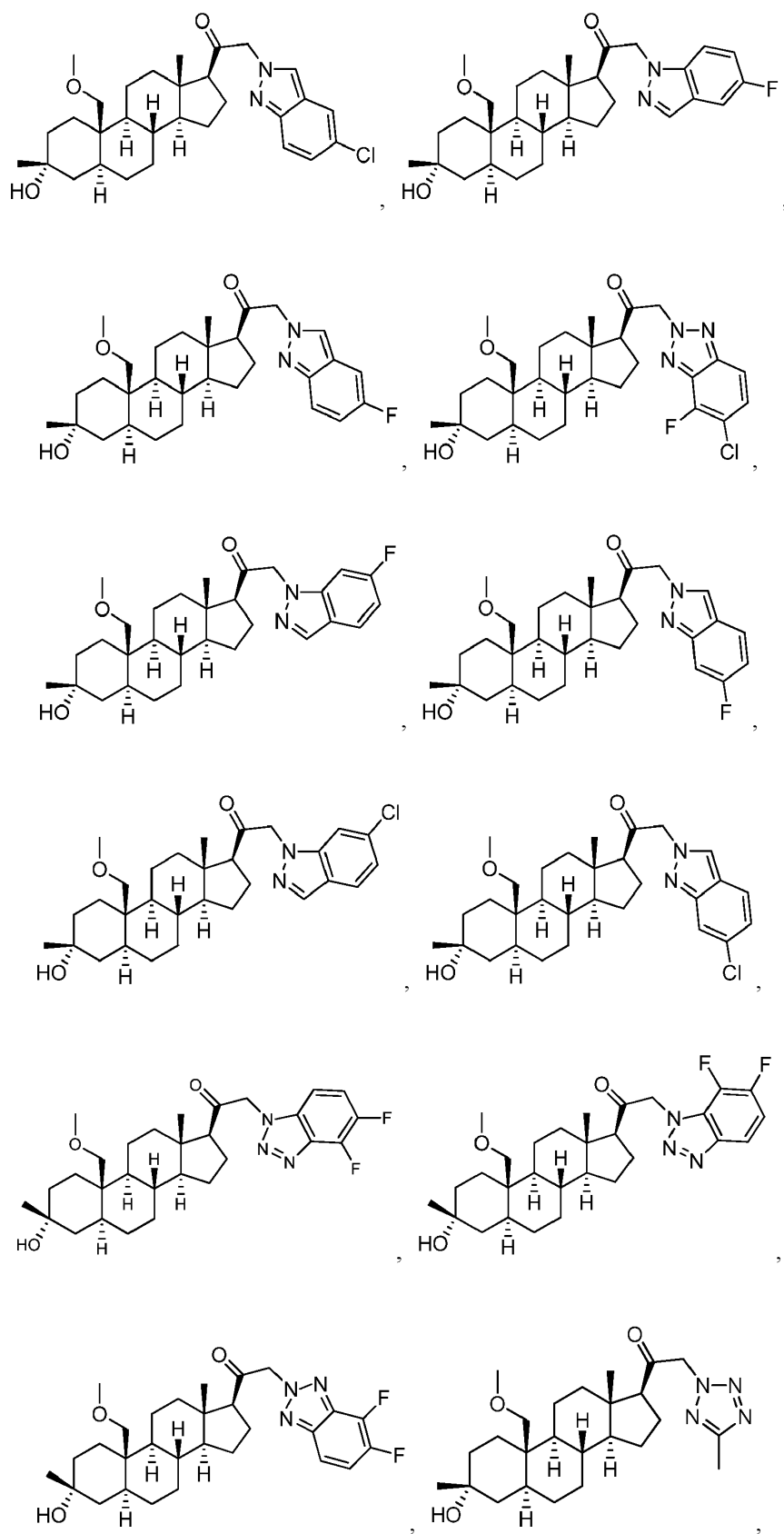


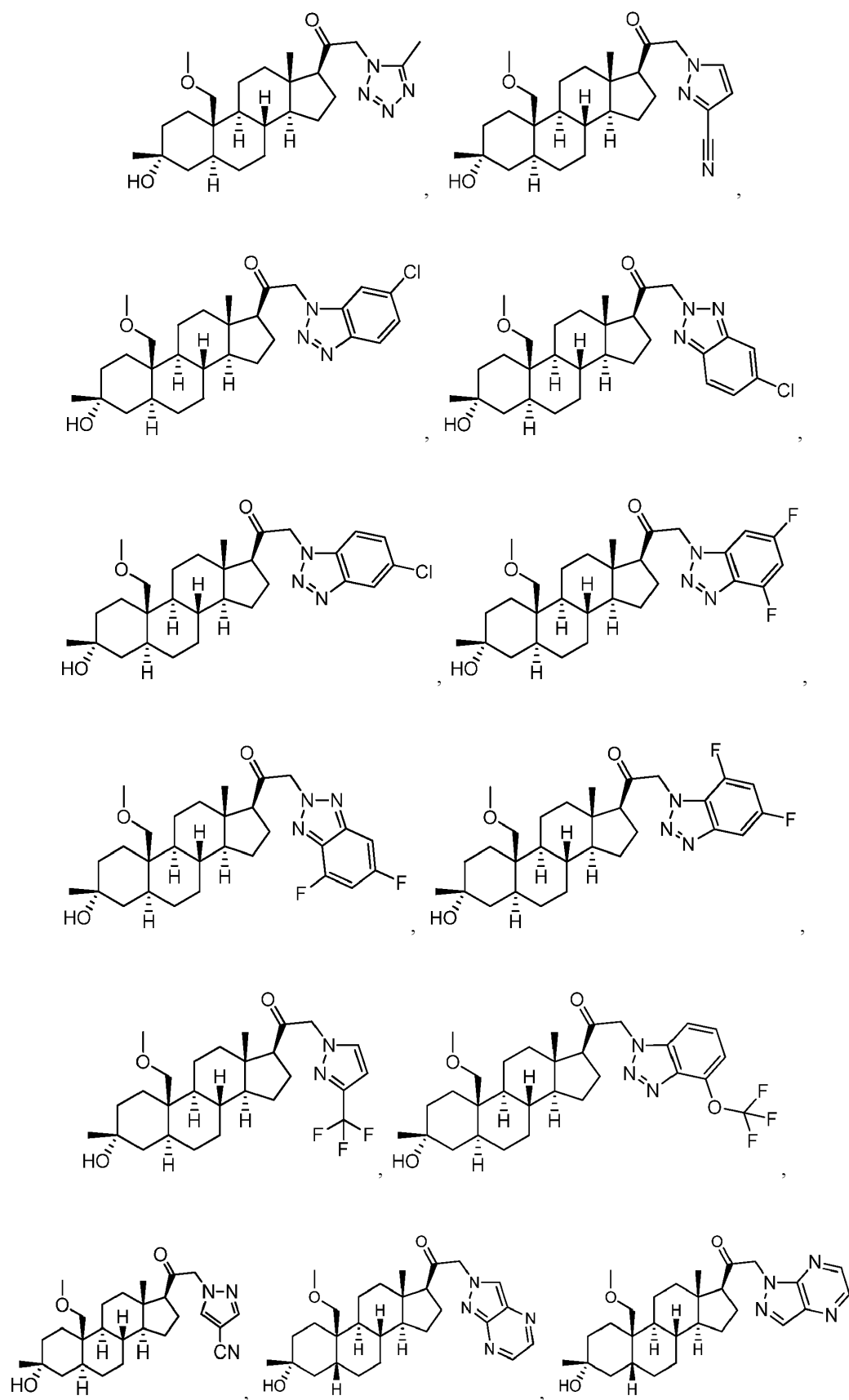


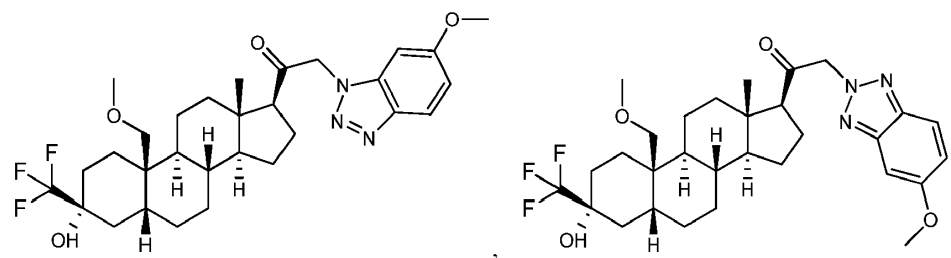
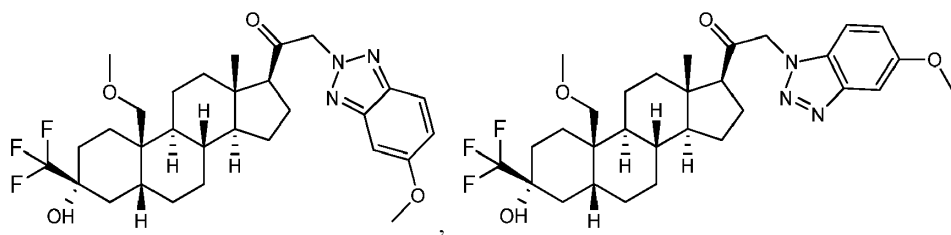
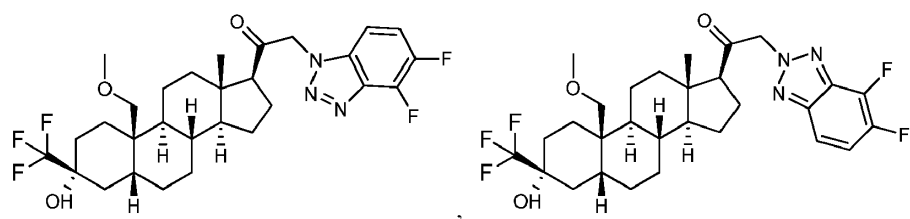
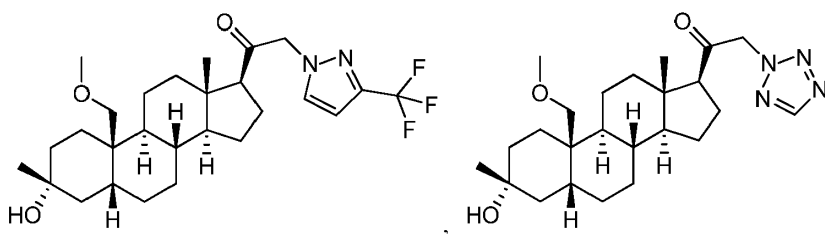
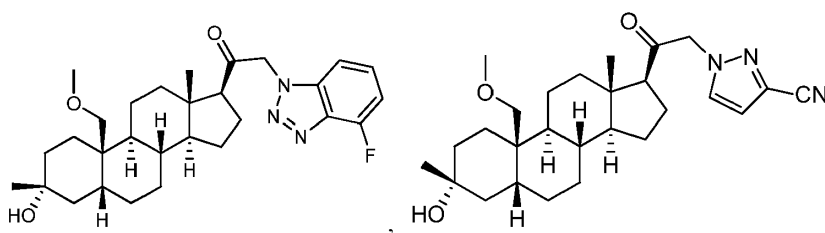
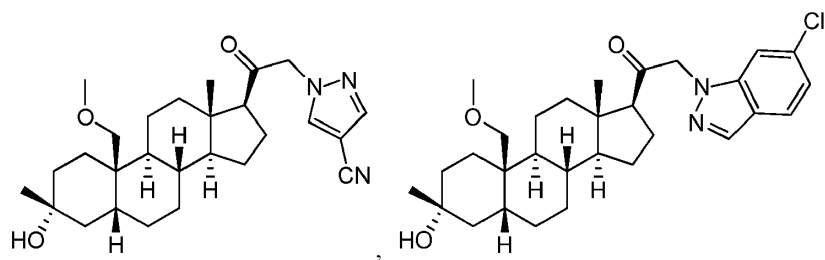


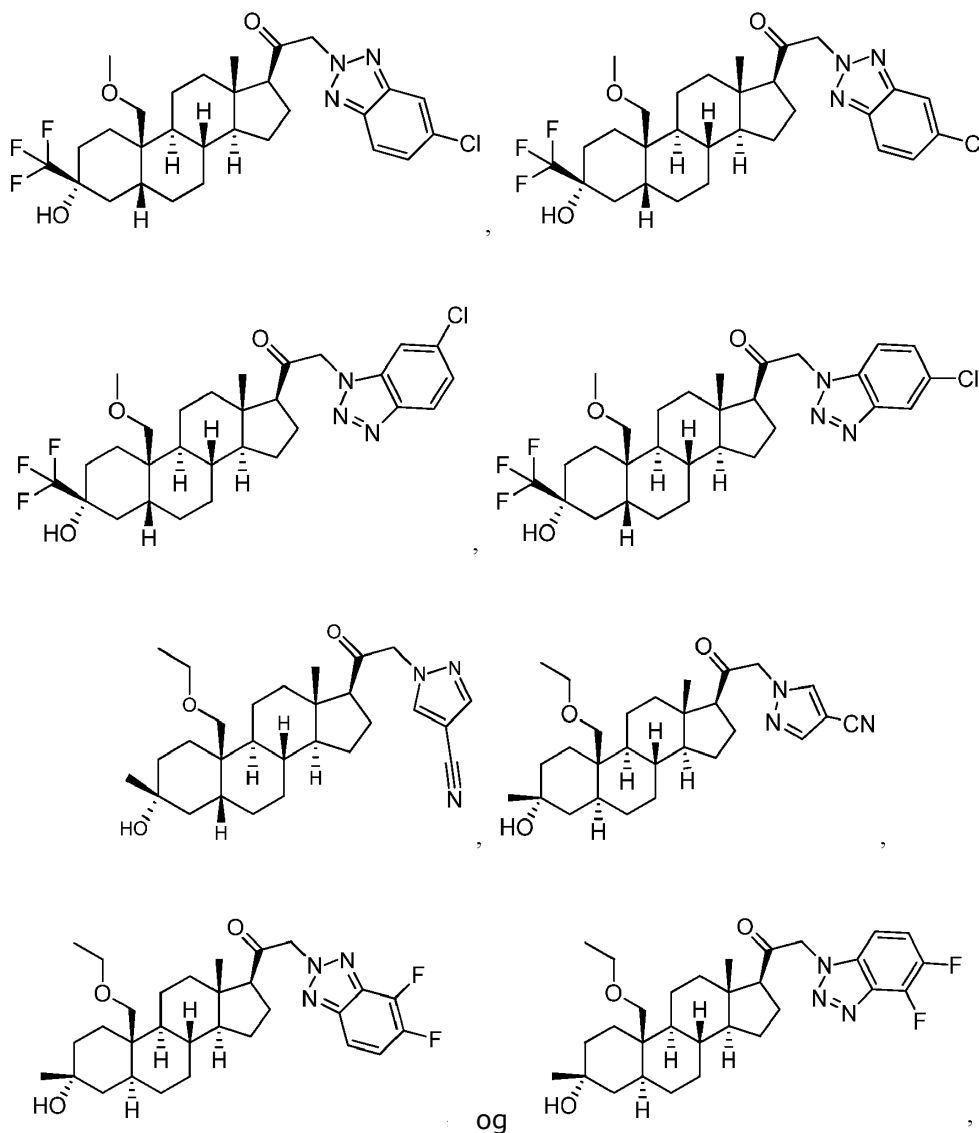












eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Forbindelsen for bruk ifølge krav 1, hvor den CNS-relaterte forstyrrelsen er en søvnforstyrrelse, en stemningsforstyrrelse, en schizofrenispektrumforstyrrelse, en krampeanfall, en forstyrrelse i hukommelsen og/eller kognisjon, en bevegelsesforstyrrelse, en personlighetsforstyrrelse, autismspektrumforstyrrelse, smerte, traumatisk hjerneskade, en vaskulær sykdom, en rusmisbruksforstyrrelse og/eller abstinenssyndrom, eller tinnitus.

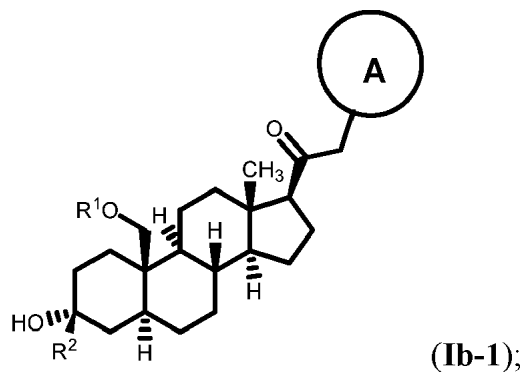
16. Forbindelsen for bruk ifølge krav 15, hvor subjektet er et subjekt med Rett-syndrom, Fragile-X-syndrom eller Angelman-syndrom.

17. Forbindelse for bruk ifølge krav 15, hvor CNS-forstyrrelsen er stemningsforstyrrelse.

18. Forbindelsen for bruk ifølge krav 17, hvor stemningsforstyrrelsen er depresjon.

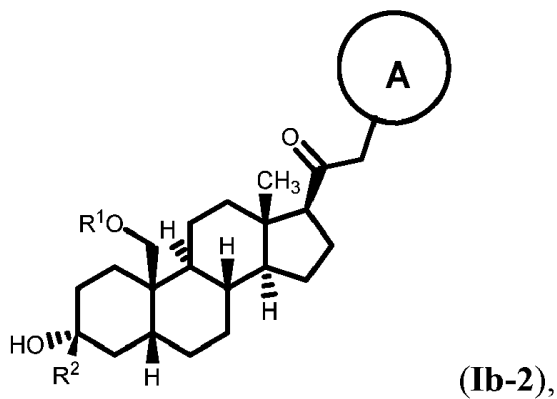
19. Forbindelsen for bruk ifølge krav 18, hvor depresjonen er postnatal depresjon.

20. En forbindelse med formelen (**Ib-1**):



eller

en forbindelse med formelen (Ib-2):



hvor:

A er en eventuelt substituert nitrogenholdig heteroaryl eller heterosyklyl;
 R^1 er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, karbosyklyl eller heterosyklyl; og R^2 er hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl (f.eks. C_1 - C_6 -haloalkyl) eller C_1 - C_6 -alkoksy.