



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2308509 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

<i>A61K 45/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 25/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/343 (2006.01)</i>	<i>A61P 43/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/427 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/4439 (2006.01)</i>	<i>C07D 473/06 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/506 (2006.01)</i>	<i>C07D 473/34 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/519 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/52 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/522 (2006.01)</i>	<i>C07D 495/04 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.05
(86)	European Application Nr.	09754797.0
(86)	European Filing Date	2009.05.29
(87)	The European Application's Publication Date	2011.04.13
(30)	Priority	2008.05.29, JP, 2008141178 2008.11.27, JP, 2008302783
(84)	Designated Contracting States:	
(62)	Divided application	
(73)	Proprietor	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., 1-6-1, Ohtemachi Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP-Japan
(72)	Inventor	OUCHI, Jun, c/o Drug Discovery Research Laboratories Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1188, Shimotogari Nagaizumi-cho Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, JP-Japan KUNORI, Shunji, c/o Pharmacological Research Laboratories Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1188, Shimotogari Nagaizumi-cho Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, JP-Japan KOJIMA, Yozo, c/o Pharmacological Research Laboratories Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1188, Shimotogari Nagaizumi-cho Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, JP-Japan SHINODA, Katsumi, c/o Head Office Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku Tokyo 100-8185, JP-Japan SASAKI, Katsutoshi, c/o Drug Discovery Research Laboratories Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1188, Shimotogari Nagaizumi-cho Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, JP-Japan SHIRAKURA, Shiro, c/o Pharmacological Research Laboratories Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.1188 Shimotogari Nagaizumi-cho Sunto-gun, Shizuoka 411-8731, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **INHIBITOR OF ANALGESIC TOLERANCE**

(56) References Cited: WO-A1-00/17201, WO-A1-01/92264, WO-A1-99/13799, WO-A1-02/055083, WO-A1-02/055524, WO-A1-03/011864, WO-A1-2005/063743, WO-A1-2006/032273, WO-A2-03/099289, JP-A- 2003 201 254, US-A1- 2004 138 235, US-A1- 2006 128 694
L. YAO ET AL: "Adenosine A2a blockade prevents synergy between -opiate and cannabinoid CB1 receptors and eliminates heroin-seeking behavior in addicted rats", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 103, no. 20, 16 May 2006 (2006-05-16) , pages

7877-7882, XP055093251, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0602661103
LEDENT,C. ET AL.: 'Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor.' NATURE vol. 388, 1997, pages 674 - 8, XP008141533

SNYDER,S.H. ET AL.: 'Adenosine receptors. Knockouts anxious for new therapy.' NATURE vol. 388, 1997, page 624, XP008141534

BAILEY,A. ET AL.: 'Changes in spinal delta and kappa opioid systems in mice deficient in the A2A receptor gene.' J. NEUROSCI. vol. 22, 2002, pages 9210 - 20, XP008141535

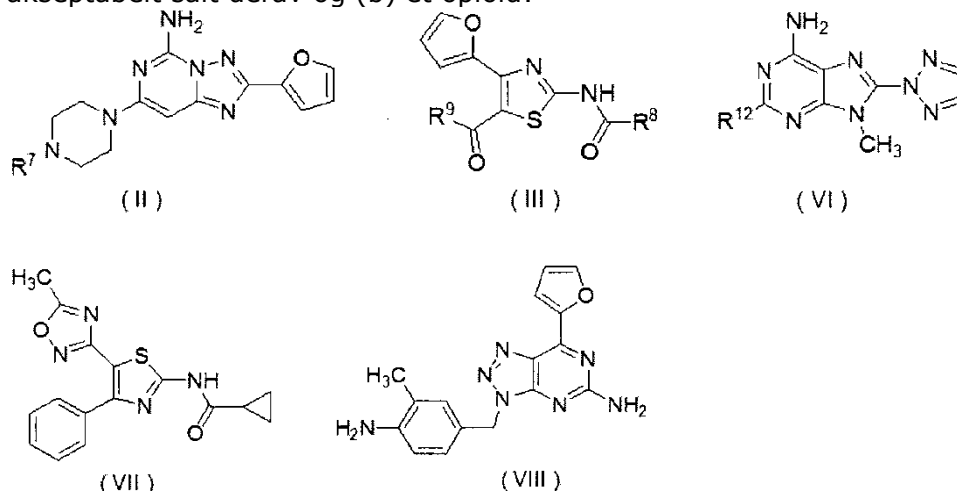
BAILEY,A. ET AL.: 'Quantitative autoradiography of adenosine receptors and NBTI-sensitive adenosine transporters in the brains and spinal cords of mice deficient in the mu-opioid receptor gene.' BRAIN RES. vol. 943, 2002, pages 68 - 79, XP008141537

JACOBSON,K.A. ET AL.: 'Structure-activity relationships of 8-styrylxanthines as A2-selective adenosine antagonists.' J. MED. CHEM. vol. 36, 1993, pages 1333 - 42, XP002996935

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/>

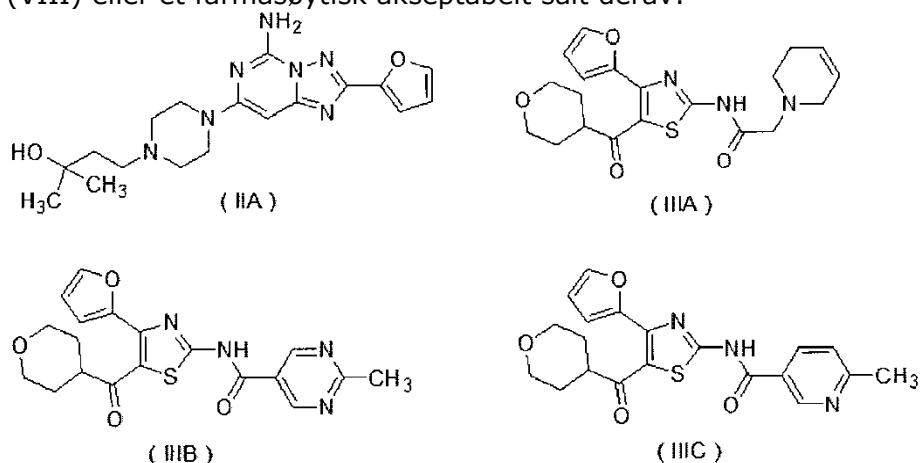
Patentkrav

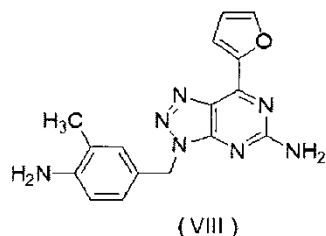
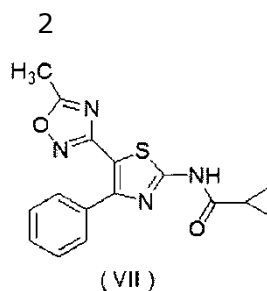
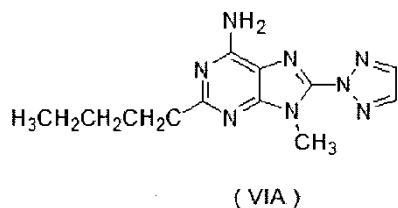
1. Farmasøytisk sammensetning som omfatter (a) en forbindelse representert ved følgende formler (II), (III), (VI), (VII) eller (VIII) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og (b) et opioid:



hvor R^7 representerer metyl, etyl, propyl, butyl eller 3-metylbutyl eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med hydroksy; R^8 representerer fenyl, pyridyl, pyrimidinyl eller 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl, eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et kloratom, metyl, etyl, metoksy og etoksy; R^9 representerer pyridyl eller tetrahydropyranyl; og R^{12} representerer metyl, etyl, propyl eller butyl.

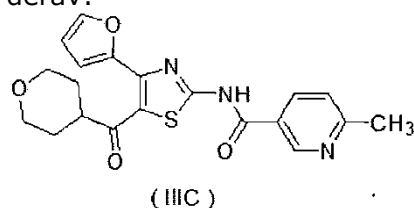
2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvor (a) er en forbindelse representert ved følgende formler (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (VIA), (VII) eller (VIII) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:





5

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori (a) er en forbindelse representert ved følgende formel (IIIC) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



10

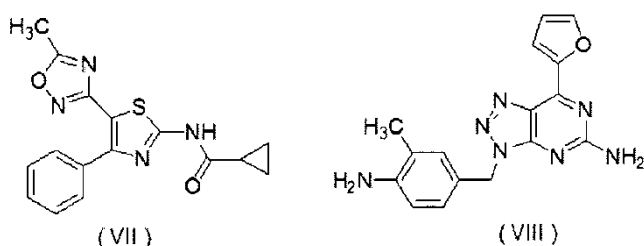
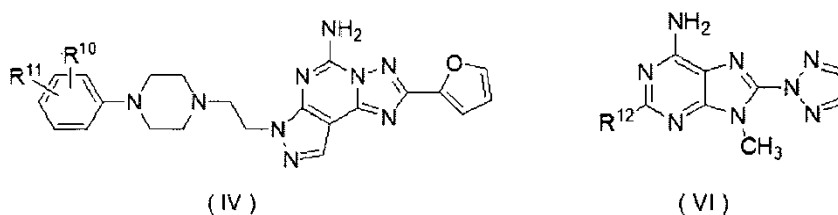
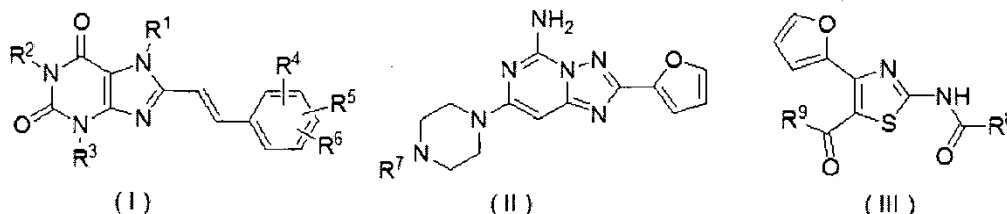
4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori opioidet er valgt fra gruppen bestående av anileridin, opium, ampromid, allylprodin, alfaprodin, alfentanil, isometadon, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etoheptazin, etonitazen, eptazocin, endorfin, enkefalin, oksykodon, oksymorfon, klonitazen, ketobemidon, kokain, kodein, cylvorfan, diamorfon, dioksafetylbutyrat, didezocin, dinorfin, dihydrokodein, dihydromorfin, dipipanon, dimetyltiambuten, dimenoksadol, dimefeptanol, sufentanil, tilidin, dekstromoramid, desomorfin, tramadol, narcein, nalorfin, nalbufen, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, normorfin, norpipanon, papaveretum, hydrokodon, hydroksypetidin, hydromorfon, piminodin, piritramid, fentanyl, fenazocin, fenadokson, fenoperidin, fenomorfan, butorfanol, buprenorfin, properidin, propoksyfen, profeptazin, promedol, heroin, bezitramid, berzylmorfin, pentazocin, myrofin, metadon, metazocin, metopon, meptazinol, meperidin, morfin, levallorfan, levofenalo-fentanil, levorfanol og remifentanil.

25

5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori opioidet er morfin.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 i form av et kit.

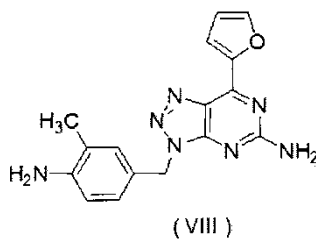
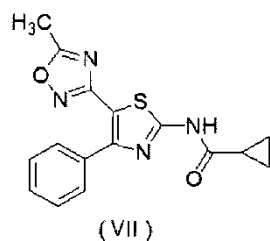
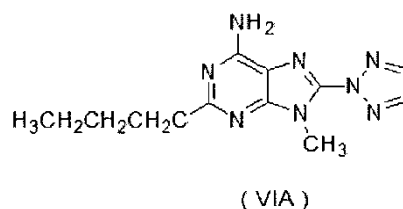
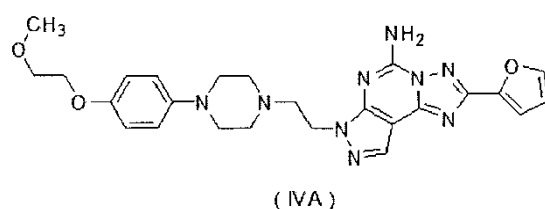
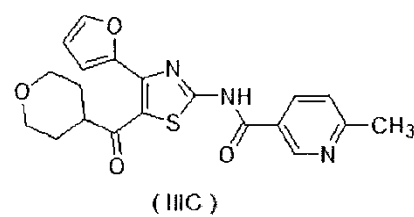
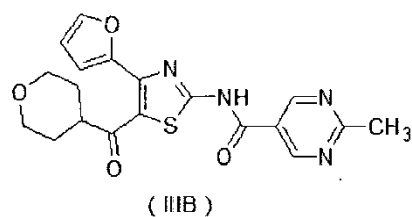
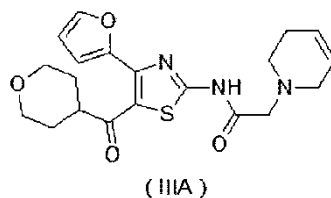
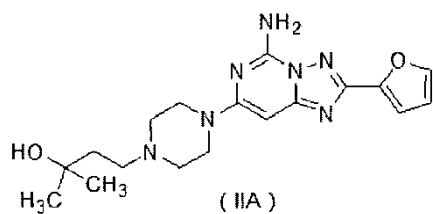
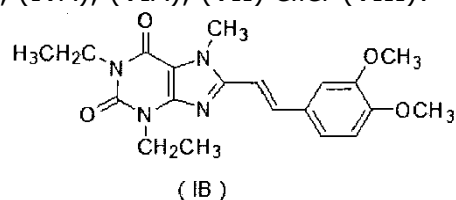
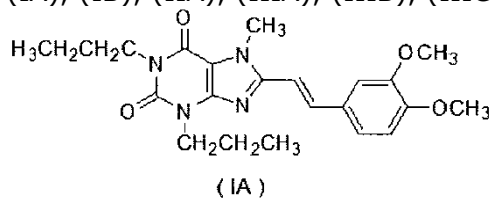
7. Anvendelse av en forbindelse med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et middel som virker suppressivt på en uønsket effekt av et opioid, hvori den uønskede effekten er analgesisk toleranse, og forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formler (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) eller (VIII):



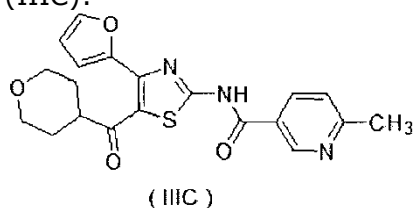
hvor R^1 representerer et hydrogenatom eller metyl; R^2 og R^3 kan være like eller forskjellige, og hver representerer metyl, etyl, propyl, butyl eller isopropyl; R^4 , R^5 , og R^6 kan være like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, metyl, etyl, metoksy, etoksy, et fluoratom, et kloratom eller et bromatom; R^7 representerer metyl, etyl, propyl, butyl eller 3-metylbutyl, eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med hydroksy; R^8 representerer fenyl, pyridyl, pyrimidinyl eller 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et kloratom, metyl, etyl, metoksy og etoksy; R^9 representerer pyridyl eller

tetrahydropyranyl; R^{10} og R^{11} kan være like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et fluoratom eller 2-metoksyetoksy; og R^{12} representerer metyl, etyl, propyl eller butyl.

- 5 **8.** Anvendelsen ifølge krav 7, hvori forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formler (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII) eller (VIII):



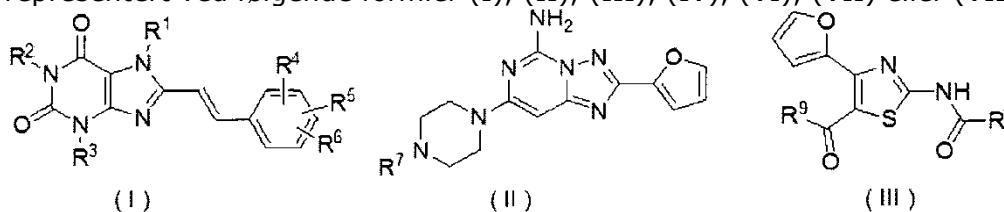
9. Anvendelsen ifølge krav 7, hvori forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formel (IIIC):



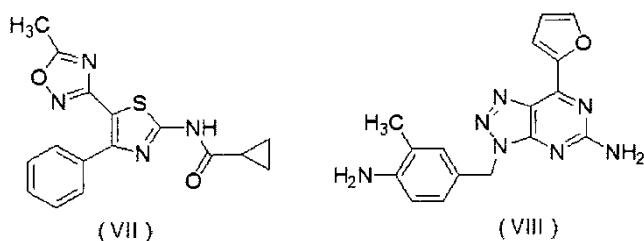
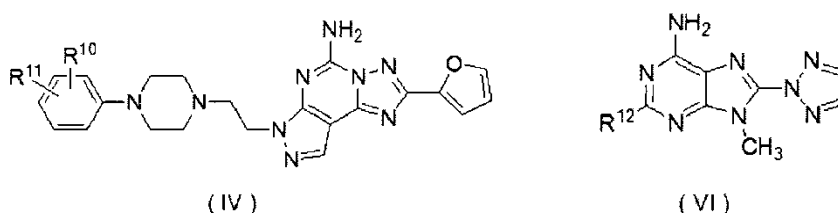
5

10. Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori opioidet er morfin.

11. Forbindelse med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse til suppresjon av en uønsket effekt av et opioid, hvori den uønskede effekten er analgesisk toleranse, og forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formler (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) eller (VIII):



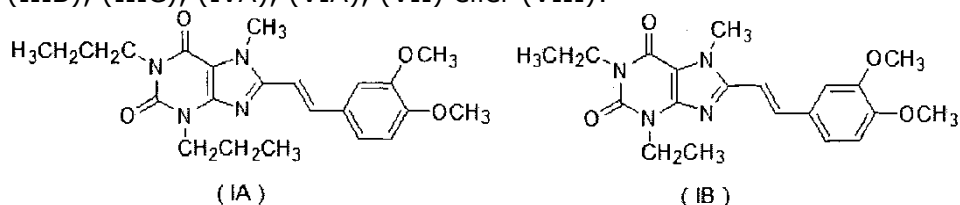
15



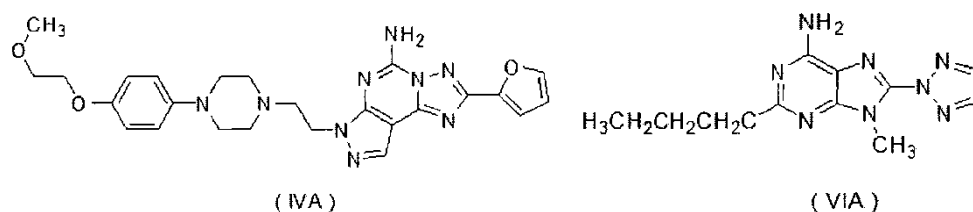
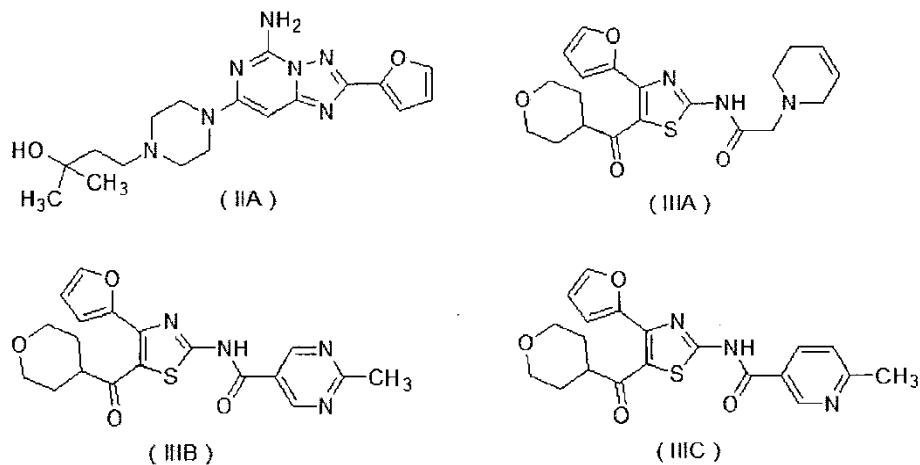
20 hvori R^1 representerer et hydrogenatom eller metyl; R^2 og R^3 kan være like eller forskjellige, og hver representerer metyl, etyl, propyl, butyl eller isopropyl; R^4 , R^5 , og R^6 kan være like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, metyl, etyl, metoksy, etoksy, et fluoratom, et kloratom eller et

bromatom; R^7 representerer metyl, etyl, propyl, butyl eller 3-metylbutyl eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med hydroksy; R^8 representerer fenyl, pyridyl, pyrimidinyl eller 5,6-dihydro-2H-pyridylmetyl, eller hvilken som helst av disse gruppene substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra et kloratom, metyl, etyl, metoksy og etoksy; R^9 representerer pyridyl eller tetrahydropyranyl; R^{10} og R^{11} kan være like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et fluoratom eller 2-metoksyetoksy; og R^{12} representerer metyl, etyl, propyl eller butyl.

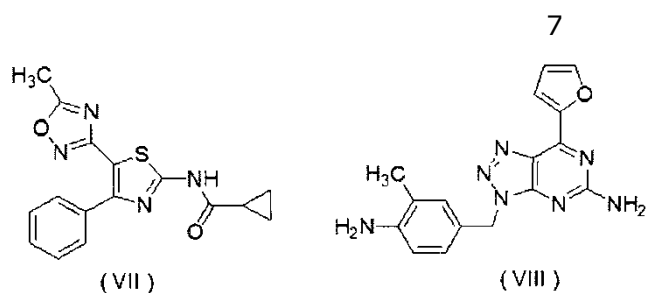
- 10 **12.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 11, hvori forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formler (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII) eller (VIII):



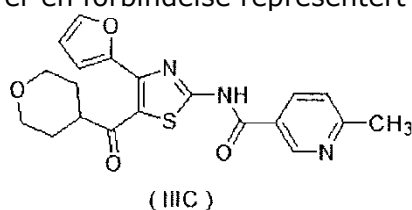
15



20



13. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 11, hvori forbindelsen med adenosin A_{2A} -reseptorantagonistaktivitet er en forbindelse representert ved følgende formel (IIIC):



14. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori opioidet er valgt fra gruppen bestående av anileridin, opium, ampromid, allylprodin, alfaprodin, alfentanil, isometadon, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etoheptazin, etonitazen, eptazocin, endorfin, enkefalin, oksykodon, oksymorfon, klonitazen, ketobemidon, kokain, kodein, cylmorfan, diamorfon, dioksafetylbutyrat, didezocin, dinorfin, dihydrokodein, dihydromorfin, dipipanon, dimetyltiambuten, dimenoksadol, dimefeptanol, sufentanil, tilidin, dekstromoramid, desomorfin, tramadol, narcein, nalorfin, nalbufen, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, normorfin, norpipanon, papaveretum, hydrokodon, hydroksypetidin, hydromorfon, piminodin, piritramid, fentanyl, fenazocin, fenadokson, fenoperidin, fenomorfan, butorfanol, buprenorfin, properidin, propoksyfen, profeptazin, promedol, heroin, bezitramid, berzylmorfin, pentazocin, myrofin, metadon, metazocin, metopon, meptazinol, meperidin, morfin, levallorfan, levofenalofentanil, levorfanol og remifentanil.

15. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori opioidet er morfin.