



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2357183 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

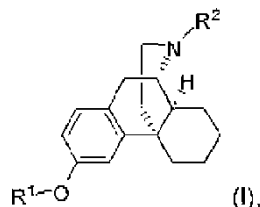
(21)	Translation Published	2015.11.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.07.01
(86)	European Application Nr.	11000764.8
(86)	European Filing Date	2008.04.30
(87)	The European Application's Publication Date	2011.08.17
(30)	Priority	2007.05.01, US, 915130 P 2007.05.08, US, 916662 P 2007.09.28, US, 976044 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Divided application	EP2152709, med inndato 2008.04.30
(73)	Proprietor	Concert Pharmaceuticals Inc., 99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, MA 02421, US-USA
(72)	Inventor	Tung, Roger, 99 Hayden Avenue 500, LexingtonMassachusetts 02421, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	Morphinan compounds
(56)	References Cited:	G. HEINKELE ET. AL.: "Synthesis of [2H3]-dextromethorphan and its major urinary metabolites [2H3]-dextrorphan and [2H3]-dextrorphan-beta-glucoronide", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 45, 2002, pages 1153-1158, XP002490642, T.H. EICHHOLD ET. AL.: "Highly sensitive high-peformance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the analysis of dextromorphan in human plasma.", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, vol. 698, 1997, pages 147-154, XP002490644, G. HEINKELE ET. AL.: "Synthesis of [2H]-labelled phase I metabolites using 1-[2H]-pyridinium hydrochloride.", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 48, 2005, pages 457-461, XP002490645, H. BÖLCSKEI ET. AL.: "Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives.", ARKIVOK, vol. 2008, no. iii, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 182-193, XP002490643,

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 med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er CD_3 ; og

R^2 er CH_3 ;

for anvendelse i behandling av et individ som lider av eller er utsatt for en sykdom eller tilstand valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kroniske smerter; intraktable smerter; nevrologiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktable hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskel spasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft.

2. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvor et atom ikke er utpekt som deuterium foreligger i sin naturlige isotope mengde.

3. Pyrogenfri sammensetning omfattende:

forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse ved behandling av et individ som lider av eller er utsatt for en sykdom eller tilstand valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære

sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kroniske smerter; intraktable smerter; nevropatiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktable hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskel spasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft; og en akseptabel bærer.

4. Sammensetning ifølge krav 3, formulert for farmasøytisk administrasjon, og hvor bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

5. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et preparat som angitt i krav 4, for anvendelse ved behandling av nevropatiske smerter eller pseudobulbar affekt.

6. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et preparat som angitt i krav 5, for anvendelse ved behandling av pseudobulbar affekt.

7. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 3-6, ytterligere omfattende et andre terapeutisk middel nyttig for behandling eller forebyggelse av en sykdom eller tilstand valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kroniske smerter; intraktable smerter; nevropatiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktable hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskel spasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft.

8. Sammensetning ifølge krav 7, hvor det andre terapeutiske middel er valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

9. Separate doseringsformer av:

(i) en forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-4; og

(ii) et andre terapeutisk middel nyttig for behandling eller forebyggelse av en sykdom eller tilstand valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kroniske smerter; intraktable smerter; nevrologiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon, epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktable hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskelspasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft,

hvor i nevnte forbindelse, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et preparat og et andre terapeutisk middel er forbundet med hverandre.

10. Separate doseringsformer i henhold til krav 9, hvor nevnte andre terapeutiske middel er valgt blant kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

11. Pakke som omfatter separate doseringsformer i henhold til krav 9 eller 10.

12. Separate doseringsformer eller en pakning i henhold til hvilket som helst av kravene 9-11, hvor det andre middel er for samtidig administrering.

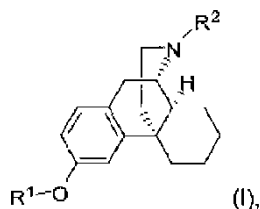
13. Separate doseringsformer eller en pakning i henhold til hvilket som helst av kravene 9-11, hvor det andre middel er for separat administrering.

14. Sammensetning, separat doseringsform eller pakning ifølge et hvilket som helst av kravene 7-13, for anvendelse i behandling av et individ som lider av eller er utsatt for diabetisk nevropati, hvor det andre middel er kinidinsulfat.

15. Sammensetninge separate doseringsformer eller pakning i henhold til hvilket som helst av kravene 7-14, som omfatter 10 til 60 mg av forbindelsen med formel I eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav, og 2,5 til 30 mg kinidin.

16. Anvendelse av en forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er CD_3 ; og

R^2 er CH_3 ;

i fremstillingen av et medikament for behandling av et individ som lider av eller er utsatt for en sykdom eller tilstand valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; rotinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein: kroniske smerter; intraktable smerter; nevrologiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktabel hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskelspasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft.

17. Anvendelse ifølge krav 16, hvor et atom som ikke er utpekt som deuterium foreligger i sin naturlige isotope mengde.

18. Anvendelse som angitt i krav 16 eller 17, hvor sykdommen eller tilstanden er nevrologiske smerter eller pseudobulbar affekt.

19. Anvendelse ifølge krav 18, hvor sykdommen eller tilstanden er pseudobulbar affekt.

20. Anvendelse ifølge hvilken som helst av kravene 16-19, sammen med et andre terapeutisk middel nyttig for behandling eller forebyggelse av en sykdom eller tilstand

valgt blant emosjonell labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; bevissthetsforstyrrelseslidelser; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kroniske smerter; intraktable smerter; nevrologiske smerter; sympatisk medierte smerter; smerter forbundet med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; intraktable hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RGT); taleforstyrrelser som skyldes ukontrollerte strupemuskel spasmer; metotreksat nevrotoksisitet; og tretthet forårsaket av kreft.

21. Anvendelse ifølge krav 20, hvor det andre terapeutiske middel er valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

22. Anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvor det andre middel er kinidin, og hvori dosemengden av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er 10 til 60 mg, og doseringsmengden av kinidin er 2,5 til 30 mg.