



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2688403 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
C07D 311/96 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.09.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.31
(86)	European Application Nr.	12760456.9
(86)	European Filing Date	2012.03.23
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.29
(30)	Priority	2011.03.23, US, 201161466809 P 2012.02.09, US, 201261596808 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
(73)	Proprietor	Trevena, Inc., 1018 West 8th Avenue Suite A, King Of Prussia, PA 19406, US-USA
(72)	Inventor	YAMASHITA, Dennis, 531 Walker Road, WaynePennsylvania 19087, US-USA GOTCHEV, Dimitar, 224 Diane Avenue, HatboroPennsylvania 19040, US-USA PITIS, Philip, 108 Sunrise Drive, North WalesPennsylvania 19454, US-USA CHEN, Xiao-Tao, 3708 Powder Horn Drive, FurlongPennsylvania 18925, US-USA LIU, Guodong, 2206 Sunrise Way, JamisonPennsylvania 18929, US-USA YUAN, Catherine C.K., 119 Pinecrest Drive, King of PrussiaPennsylvania 19406, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

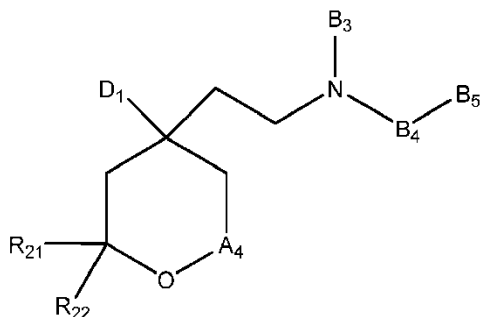
(54) Title **OPIOID RECEPTOR LIGANDS AND METHODS OF USING AND MAKING SAME**

(56) References
Cited: US-A1- 2006 217 372
 US-A1- 2009 247 561
 US-A1- 2010 280 058
 POGOZHEVA ET AL.: 'Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints.' THE AAPS JOURNAL, [Online] vol. 7, no. 2, 2005, pages E434 - E448, XP008142404 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.aapsj.org/artides/aapsj0702/aapsj070243/aapsj070243.pdf>

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 som har en formel med formel IV-1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,:



IV-1

hvor:

R₂₁ og R₂₂ er uavhengig H eller CH₃;

A₄ er en eventuelt substituert cyklus med formelen C(CH₂)_n, hvor n = 2-5, hvor den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl,

halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyløksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino;

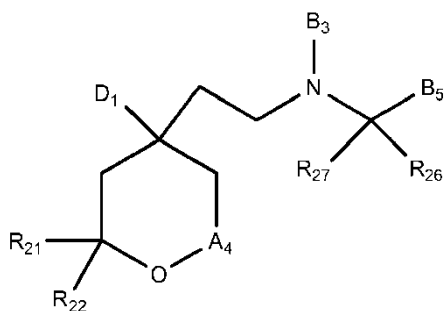
B₃ er H eller en eventuelt substituert C₁-C₆ alkyl, hvor den eventuelle substitusjonen er halogen, hydroksy eller C₁-C₃ alkoksy;

B₄ er C₁-C₆ alkylen;

D₁ er en eventuelt substituert monocyklisk eller bicyklisk aryl eller heteroaryl, hvor hver ring er en 5, 6 eller 7 leddet ring og den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyløksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino; og

B₅ er en eventuelt substituert monocyklisk eller bicyklisk aryl eller heteroaryl, hvor hver ring er en 5, 6 eller 7 leddet ring og den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyløksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino.

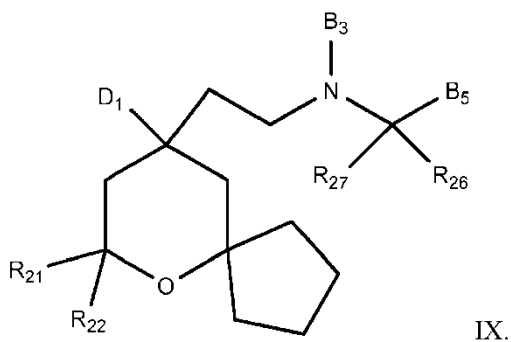
2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har strukturen med formel VIII:



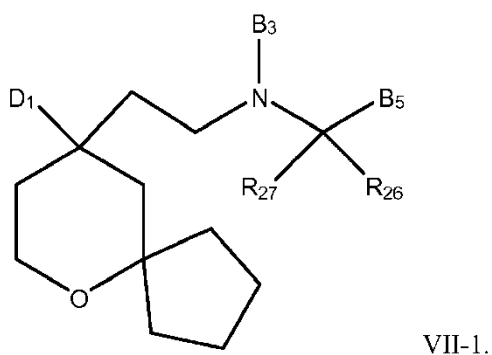
VIII,

hvor R_{26} og R_{27} er uavhengig H eller en isotop derav.

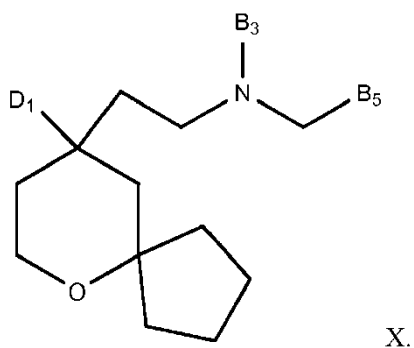
3. Forbindelse ifølge krav 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen har en formel med formel IX



4. Forbindelse ifølge kravene 2 eller 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen har en formel med formel VII-1



5. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 2-4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen har en formel med formel X

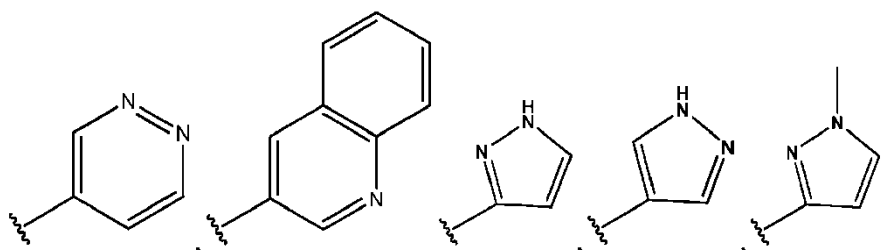
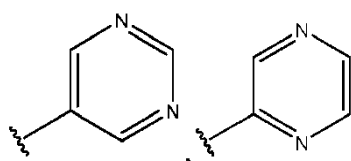
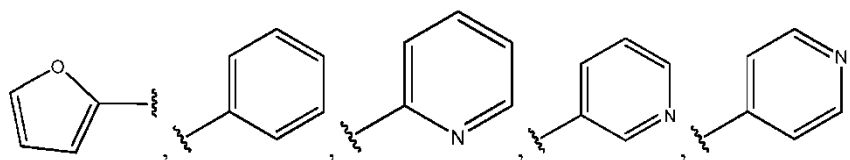
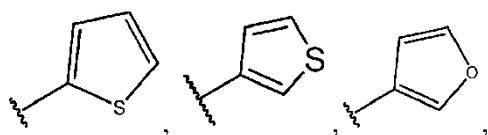


6. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor D_1 er en eventuelt substituert fenyl, hvor den eventuelle

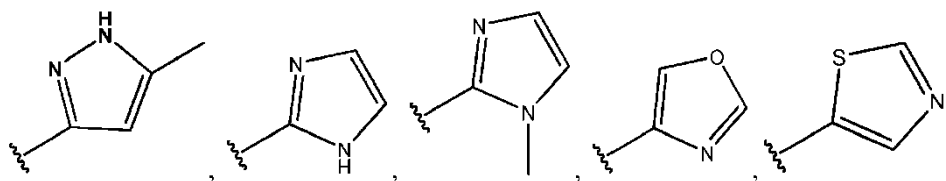
substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyloksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino eller en eventuelt substituert pyridyl, hvor den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyloksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino.

7. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor B₅ er en eventuelt substituert monocyklisk eller bicyklisk heteroaryl, hvor hver ring er en 5, 6 eller 7 leddet ring og den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyloksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino.

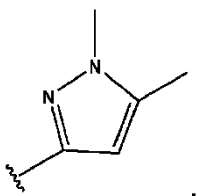
8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor B₅ er en eventuelt substituert aryl eller heteroaryl valgt fra gruppen bestående av



4

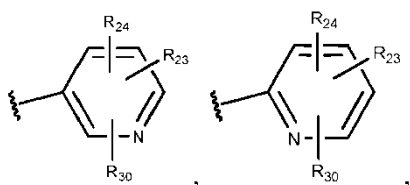


og

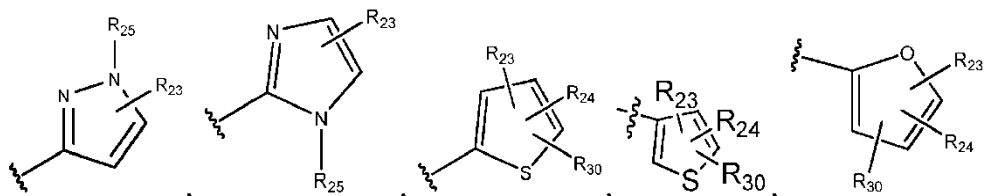
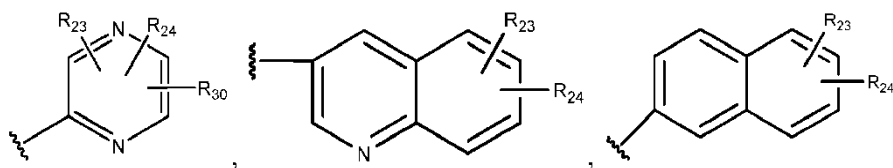
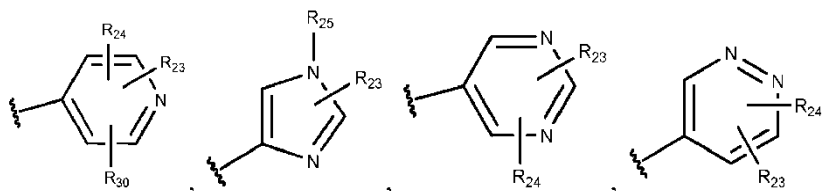


5 hvor den eventuelle substitusjonen er halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ forgrenet alkyl, halogenert C₁-C₆ alkyl, hydroksyl, C₁-C₆ alkyloksy, amino eller C₁-C₆ alkylamino.

9. Forbindelse ifølge kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor B₅ er valgt fra gruppen bestående av

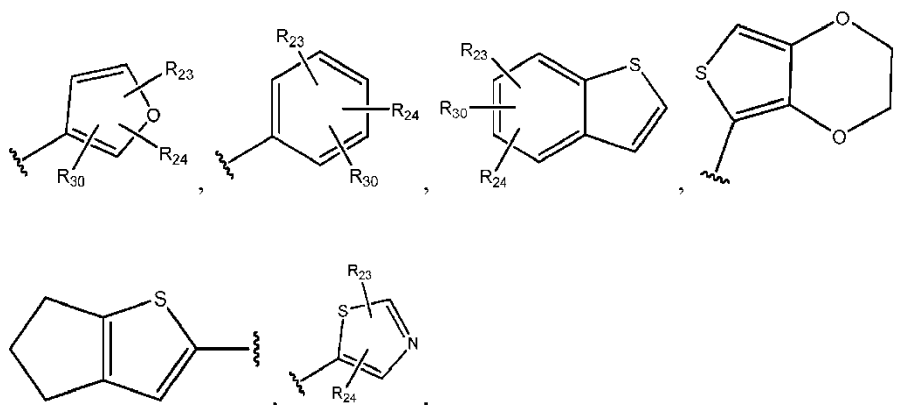


10

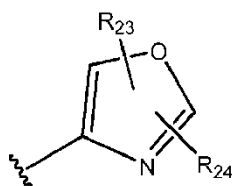


15

5



og



5

hvor

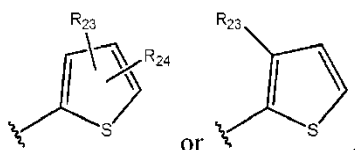
R_{23} , R_{24} og R_{30} er hver uavhengig null, H, OH, halogen, forgrenet eller uforgrenet C_1 - C_6 alkyl, cyano, C_1 - C_6 alkoksy, amino, C_1 - C_6 halogenalkyl, eller, R_{23} og R_{24} sammen danner en aryl, heteroaryl eller cyklus som er bundet til ett eller flere av atomene til B_5 ; og R_{25} er H eller en eventuelt substituert forgrenet eller uforgrenet alkyl, hvor den eventuelle substitusjonen er halogen, hydroksy eller C_1 - C_3 alkoksy.

10

10. Forbindelse ifølge krav 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R_{23} , R_{24} og R_{30} er hver uavhengig H, NH_2 , OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN eller CH_3 .

15

11. Forbindelse ifølge krav 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor B_5 er



20

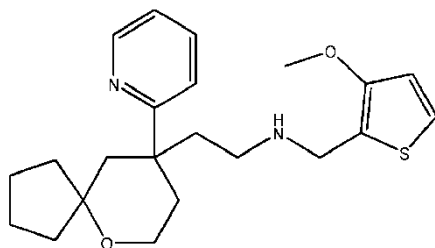
12. Forbindelse ifølge krav 9 eller 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R_{23} er C_1 - C_6 alkoksy.

13. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor B_3 er H eller C_1 - C_6 alkyl.

25

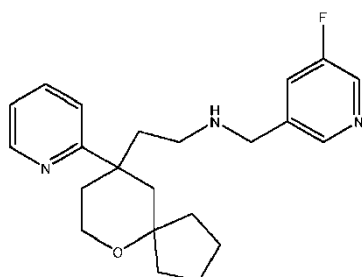
6

14. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har formelen:



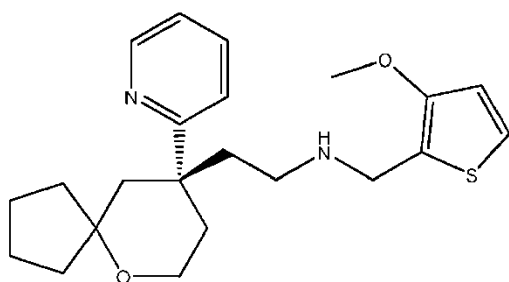
5

15. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har formelen:



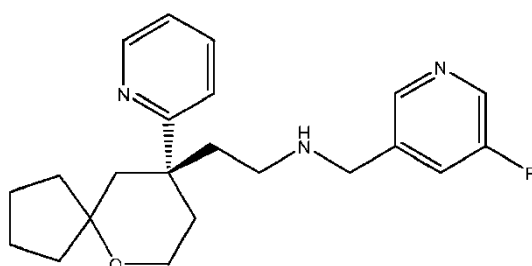
10

16. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har formelen:



15

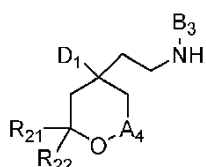
17. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har formelen:



18. Et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1-17 og en farmasøytisk
akseptabel bærer.

19. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller preparat ifølge hvilket
som helst av kravene 1-18 for anvendelse ved behandling av smerte.

20. En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, ifølge krav 2, hvor R_{26} og R_{27} er H, idet fremgangsmåten
omfatter: kontakting av



med



under egnede betingelser for å danne en forbindelse som har strukturen

