



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2802325 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/90 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

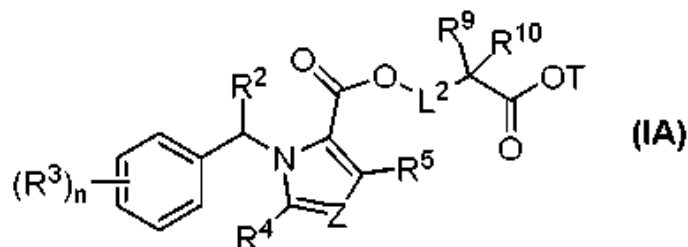
(21)	Translation Published	2017.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	13735638.2
(86)	European Filing Date	2013.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.19
(30)	Priority	2012.01.13, US, 201261586450 P 2012.04.11, US, 201261622627 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	The General Hospital Corporation, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, US-USA Annovation Biopharma LLC, 25 First Street Suite 303, Cambridge, MA 02141, US-USA
(72)	Inventor	RAINES, Douglas, E., 2 Dairy Farm Lane, Wayland, MA 01778, US-USA HUSAIN, Syed Shaukat, 139 Upland Avenue, Newton, MA 02461, US-USA RANDLE, John, C.R., 73 Windsor Road, Brookline, MA 02445, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge

(54)	Title	ANESTHETIC COMPOUNDS AND RELATED METHODS OF USE
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/146024 WO-A2-2011/005969 US-A- 5 242 939 US-A1- 2009 297 447 US-A1- 2011 053 998 S. SHAUKAT HUSAIN ET AL: "p -TrifluoromethyldiazirinyI-etomidate: A Potent Photoreactive General Anesthetic Derivative of Etomidate That Is Selective for Ligand-Gated Cationic Ion Channels", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 17, 9 September 2010 (2010-09-09), pages 6432-6444, XP055184649, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm100498u S. SHAUKAT HUSAIN ET AL: "Synthesis of Trifluoromethylaryl Diazirine and Benzophenone Derivatives of Etomidate that Are Potent General Anesthetics and Effective Photolabels for Probing Sites on Ligand-Gated Ion Channels", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 16, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 4818-4825, XP055184650, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm051207b HUSAIN, S. SHAUKAT; PEJO, ERVIN; GE, RILE; RAINES, DOUGLAS E.: "Modifying Methoxycarbonyl Etomidate Inter-Ester Spacer Optimizes In Vitro Metabolic Stability and In Vivo Hypnotic Potency and Duration of Action 10.1097/ALN", ANESTHESIOLOGY, vol. 117, no. 5, November 2012 (2012-11), pages 1027-1036, XP002738762,

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 strukturen i formel (IA):



5 der

R^2 er valgfritt substituert C1-C10 alkyl;

hver R^3 er uavhengig halogen, CN, CF_3 , SR^2 , SOR^2 , SO_2R^2 , OR^2 , CO_2H , CO_2R^2 , $N(R^2)_2$, NHR^2 , NO_2 eller R^2 ;

Z er N;

10 R^4 og R^5 er uavhengig hydrogen, halogen, CN, CF_3 , SR^2 , SOR^2 , SO_2R^2 , OR^2 , CO_2H , CO_2R^2 , $N(R^2)_2$, NHR^2 , NO_2 eller R^2 ;

R^9 og R^{10} er uavhengig hydrogen, valgfritt substituert lineær eller forgrenet C₁-C₁₀-alkyl, valgfritt substituert lineær eller forgrenet C₂-C₁₀-alkenyl, valgfritt

15 substituert lineær eller forgrenet C₂-C₁₀-alkynyl, valgfritt substituert C₄-C₈-syklyl, valgfritt substituert C₃-C₈-heterosyklyl, forutsatt at minst én av R^9 og R^{10} ikke er hydrogen,

eller R^9 og R^{10} sammen med karbonet de er bundet til for å forme valgfritt substituert 3-8 leddet syklyl eller heterosyklyl;

20 L^2 er en binding, valgfritt substituert, lineært eller forgrenet C₁-C₁₀-alkylen, valgfritt substituert lineær eller forgrenet

C₂-C₁₀-alkenylen eller valgfritt substituert eller forgrenet C₂-C₁₀-alkynylen, der et backbone av C₁-C₁₀-alkylen, C₂-C₁₀-alkenylen eller C₂-C₁₀-alkynylen valgfritt består av ett eller flere heteroatomer;

25 T er H, et lineært eller forgrenet, substituert eller usubstituert C₁-C₁₀-alkyl, lineært eller forgrenet, substituert eller usubstituert C₂-C₁₀-alkenyl, lineært eller forgrenet, substituert eller usubstituert C₂-C₁₀-alkynyl, valgfritt substituert syklyl, valgfritt substituert aryl eller PEG, der et backbone av C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-

alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl valgfritt består av ett eller flere heteroatomer; og n er et heltall på 0–5, eller et salt, solvat eller ester av denne.

5 **2.** Forbindelsen i krav 1, der L² er en binding.

10 **3.** Forbindelsen i krav 1 eller 2, der R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, valgfritt substituert C₁-C₁₀-alkyl, valgfritt substituert C₄-C₆-syklyl eller valgfritt substituert C₄-C₆-heterosyklyl; eller R⁹ og R¹⁰ sammen med karbonet de er festet til for å danne en 3-, 4-, 5- eller 6-leddet syklyl.

4. Forbindelsen i krav 3, der R⁹ og R¹⁰ sammen med karbonet de er festet til danner et 3-, 4-, 5- eller 6-leddet syklyl.

15 **5.** Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 4, der R⁴ er hydrogen.

6. Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 5, der R⁵ er hydrogen.

20 **7.** Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 6, der n er 0 eller 1.

8. Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 7, der R² er valgfritt substituert C₁-C₁₀-alkyl.

25 **9.** Forbindelsen i krav 8, der R² er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, neopentyl, heksyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2,3-dimetylbutyl eller 2,2-dimetylbutyl.

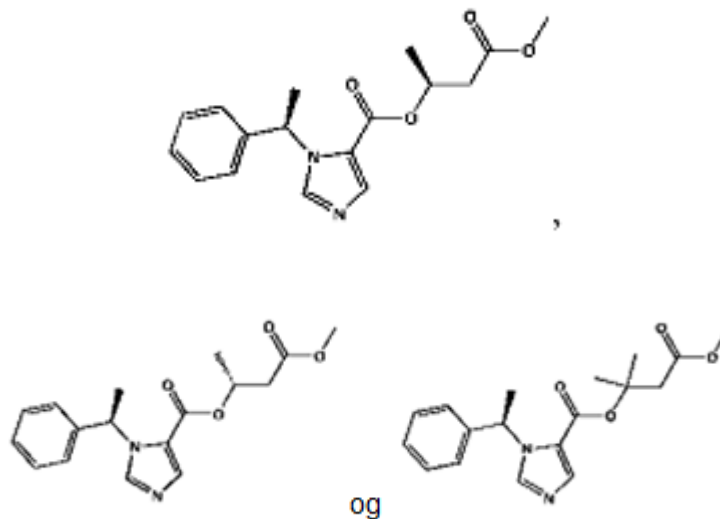
10. Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 9, der karbonet som R² er festet til, er i R-konfigurasjon.

30 **11.** Forbindelsen i ethvert av kravene 1 til 10, der T er hydrogen, valgfritt substituert C₁-C₁₀-alkyl eller valgfritt substituert syklyl eller heterosyklyl.

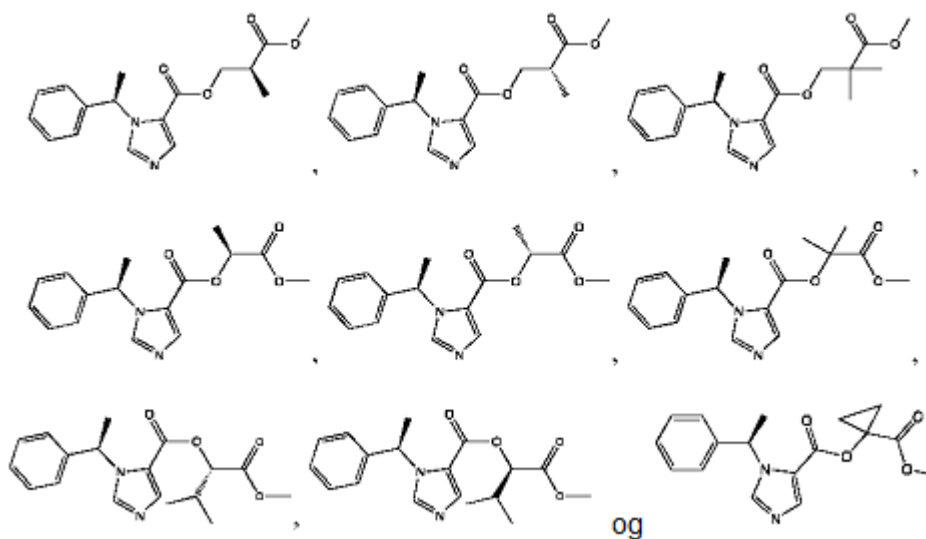
12. Forbindelsen i krav 11, der T er valgt fra gruppen som består av metyl, etyl,

propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, neopentyl, heksyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2-hydroksylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, oksetanyl, morfolinyl og oksazolindinyl.

- 5 **13.** En forbindelse valgt fra gruppen som består av

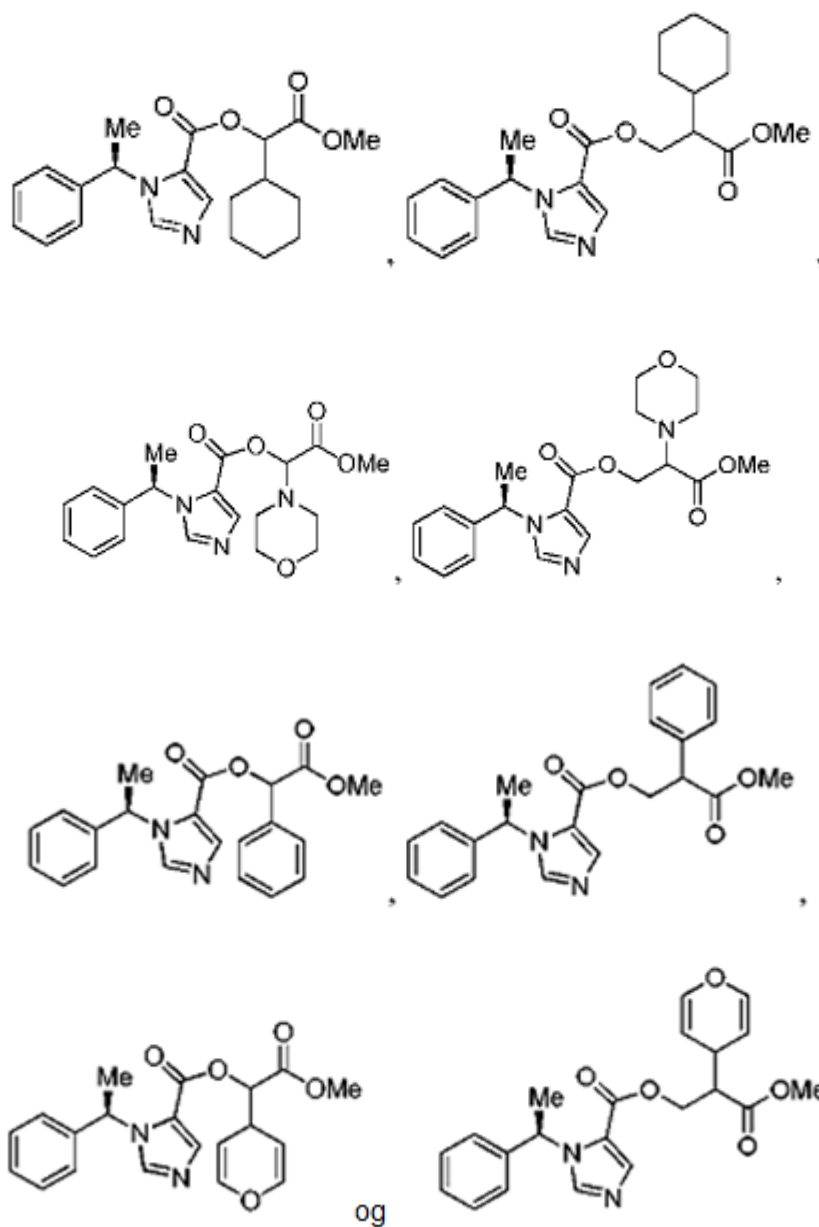


- 14.** Forbindelsen i krav 1, der forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:

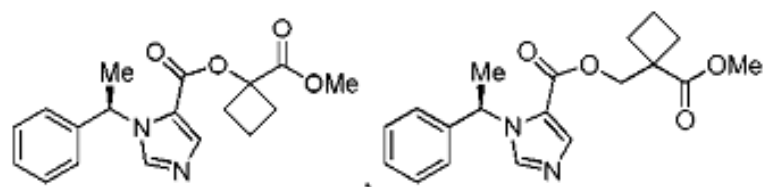


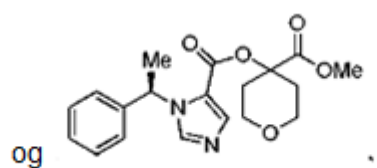
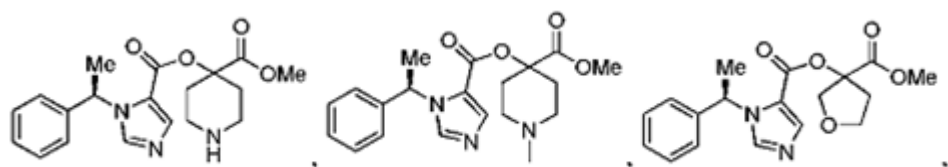
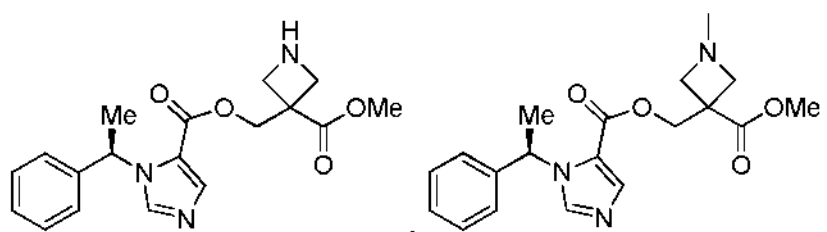
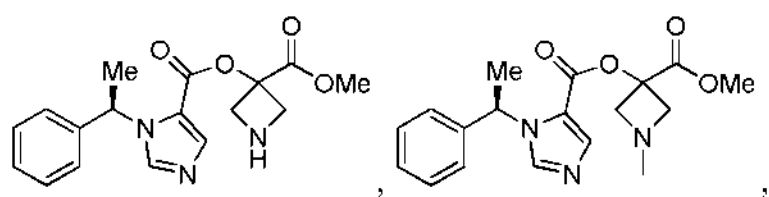
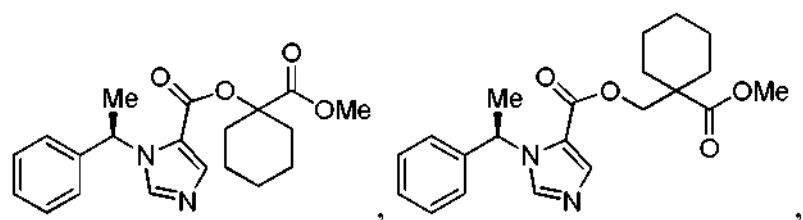
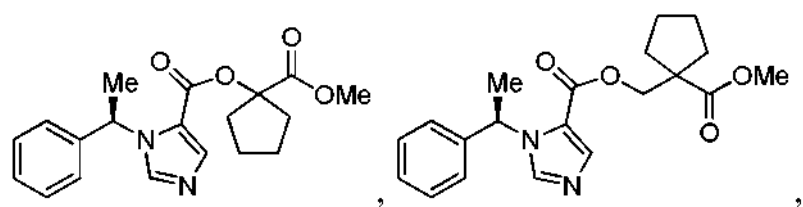
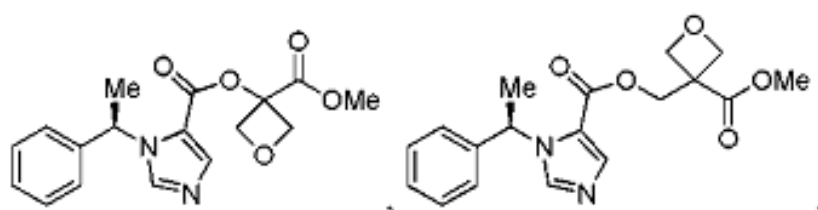
10

- 15.** Forbindelsen i krav 1, der forbindelsen i formel (IA) er valgt fra gruppen som består av



- 5 **16.** Forbindelsen i krav 1, der forbindelsen er valgt fra gruppen som består af eller et salt, solvat eller ester af dette.

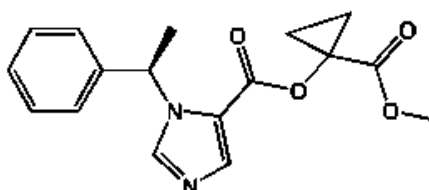




17. En farmasøytisk sammensetning innbefattende en forbindelse i ethvert av kravene 1–16 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Forbindelsen i ethvert av kravene 1–17 til bruk som anestesimiddel eller
5 sedativ.

19. Forbindelsen i krav 1 med struktur



eller et salt, solvat eller ester av denne.

10

20. En farmasøytisk sammensetning innbefattende forbindelsen i krav 19 og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

21. Forbindelsen i krav 19 eller sammensetningen i krav 20 til bruk som
15 anestesimiddel eller sedativ.