



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3354649 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	16854888.1
(86)	European Filing Date	2016.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.01
(30)	Priority	2015.10.15, CN, 201510665328 2015.12.31, CN, 201511032876
(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	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd., No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina
(72)	Inventor	LI, Xin, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina FENG, Binqiang, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina CHEN, Yang, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina LIU, Tao, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina HE, Feng, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina HE, Mingxun, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina TAO, Weikang, 279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina SUN, Piaoyang, No.7 Kunlunshan RoadEconomic and Technological, Lianyungang CityJiangsu 200245, Kina
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	OXA SPIRO DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATIONS THEREOF IN MEDICINES
(56)	References Cited:	CN-A- 103 702 561 WO-A1-2012/129495 XIAO-TAO CHEN ET AL: "Structure-Activity Relationships and Discovery of a G Protein Biased

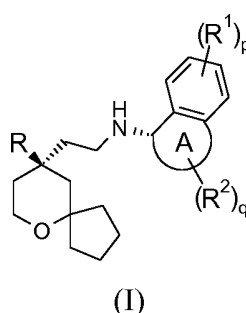
[mu] Opioid Receptor Ligand, [(3-Methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9 R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9 -yl]ethyl})amine (TRV130), for the Treatment of Acute Severe Pain", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 20, 24 October 2013 (2013-10-24), pages 8019-8031, XP055375432, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm4010829

CHEN, XIAOTAI ET AL.: 'Structure Activity Relationships and Discovery of a G Protein Biased u Opioid Receptor Ligand,[(3-Methoxythiophen-2-yl)methyl](2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]de can-9- yl]ethyl})amine(TRV130), for the treatment of Acute Severe Pain' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 56, no. 20, 24 September 2013, pages 8019 - 8031, XP055375432

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

5 1. Forbindelse i formel (I):



10 eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer derav, eller
blanding derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor:

ring A velges fra gruppen bestående av sykloalkyl og heterosyklyl;
R velges fra gruppen bestående av aryl og heteroaryl, hvori arylet og
15 heteroarylet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt
fra gruppen bestående av alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano,
alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl,
heteroaryl, -OR³,
-C(O)R³, -C(O)OR³, -S(O)_mR³ og -NR⁴R⁵;
20 hver R¹ er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen
bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, haloalkyl, halogen, amino, nitro,
hydroksy, cyano, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, -OR³, -C(O)R³, -
C(O)OR³, -S(O)_mR³ og -NR⁴R⁵, hvori alkylet, haloalkylet, sykloalkylet,
heterosyklylet, arylet og heteroarylet hvert eventuelt substitueres med én

eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; hver R^2 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, haloalkyl, halogen, amino, nitro, hydroksy, cyano, okso, alkenyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, heteroaryl, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-S(O)_mR^3$ og $-NR^4R^5$, hvori alkylet, alkoksyet, alkenylet, haloalkylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av deuterium, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; eller to R^2 taes sammen for danne et sykloalkyl eller heterosyklyl, hvori sykloalkylet eller heterosyklylet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; R^3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, deuterert alkyl, amino, alkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori alkylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen, hydroksy, amino, nitro, cyano, alkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; R^4 og R^5 og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, hydroksyalkyl, hydroksy, amino, alkoksykarbonyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, hvori alkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen, hydroksy, amino, alkoksykarbonyl, nitro, cyano, alkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og

3

heteroaryl;

og q er hver uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4; og

m er 0, 1 eller 2.

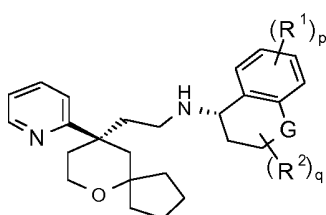
5

2. Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1, hvori ring A velges fra gruppen bestående av 5- til 6-leddet heterosyklul og 5- til 6-leddet sykloalkyl.

3. Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1 eller 2, hvori R er pyridyl.

10

4. Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (II):



(II)

15

eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer derav, eller blanding derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

20

G velges fra gruppen bestående av en binding, CR^aR^b , $C=O$, NR^4 og oksygen; R^a og R^b hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, haloalkyl, halogen, amino, nitro, hydroksy, cyano, sykloalkyl, heterosyklul, aryl, heteroaryl, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-S(O)_mR^3$ og $-NR^4R^5$, hvori alkylet, haloalkylet, sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen

bestående av alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl;

eller R^a og R^b taes sammen for å danne et sykloalkyl eller heterosyklyl, hvori sykloalkylet eller heterosyklyl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper bestående av alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; og

R^1 til R^5 , p, m og q er som definert i krav 1.

10

5. Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1 til 4, hvori R^1 er hydrogen eller halogen.

6. Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1 til 5, hvori R^2 velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, okso, alkoksy, hydroksy, halogen og $-OR^3$, hvori alkylet og alkoksyet hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper bestående av deuterium, alkyl, halogen, hydroksy, amino, alkoksykarbonyl, nitro, cyano, alkoksy, hydroksyalkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; R^3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl og sykloalkyl, hvori alkylet eventuelt substitueres med halogen eller sykloalkyl; R^2 er fortrinnsvis alkyl, hvori alkylet eventuelt substitueres med alkoksy, sykloalkyl eller haloalkyl; R^3 er fortrinnsvis hydrogen, alkyl, haloalkyl eller sykloalkyl.

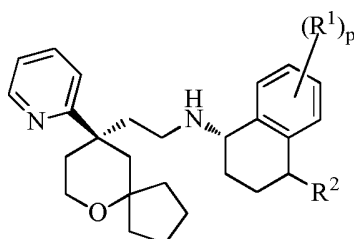
15

20

7. Forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av krav 4, som er en forbindelse av formel (IV):

25

5



(IV)

eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer derav, eller

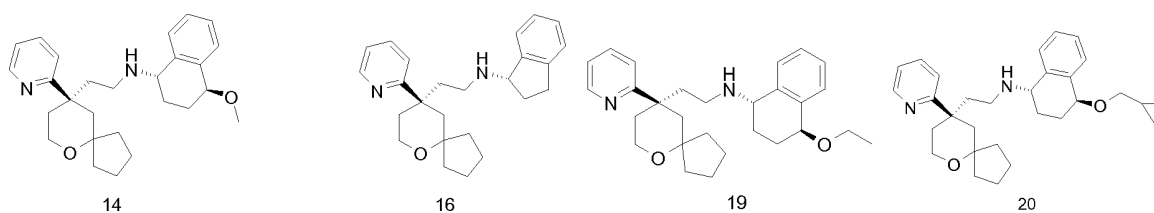
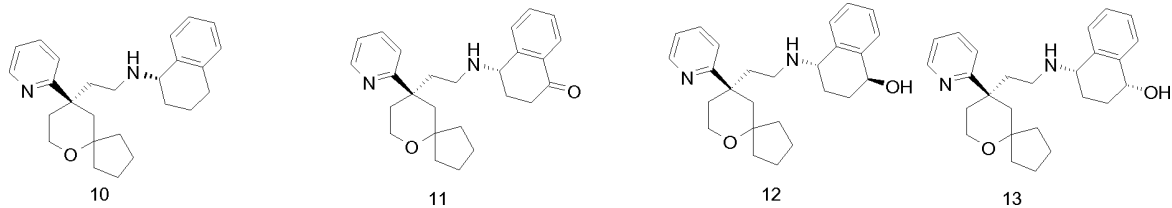
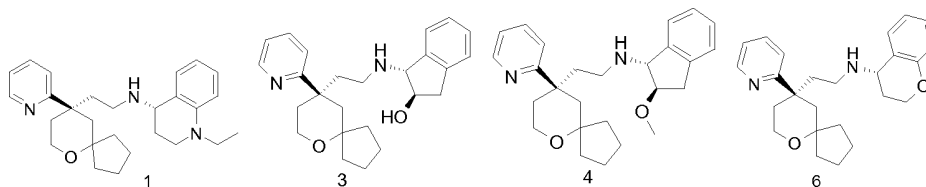
blanding derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav,

5 hvori

R^1 , R^2 og p er som definert i krav 1.

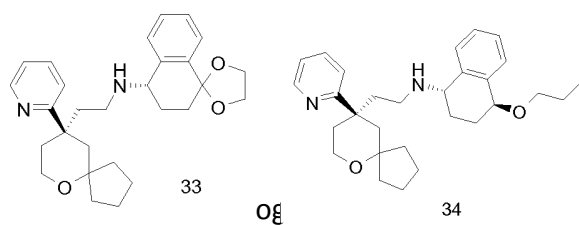
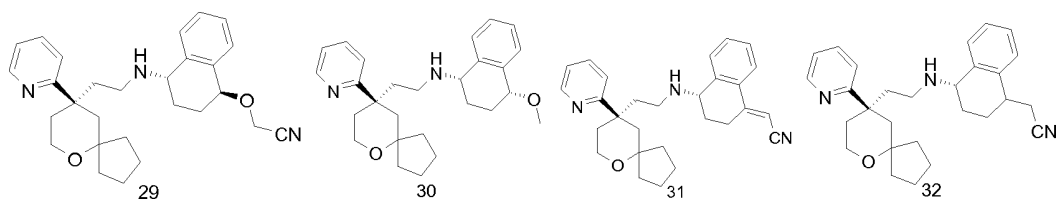
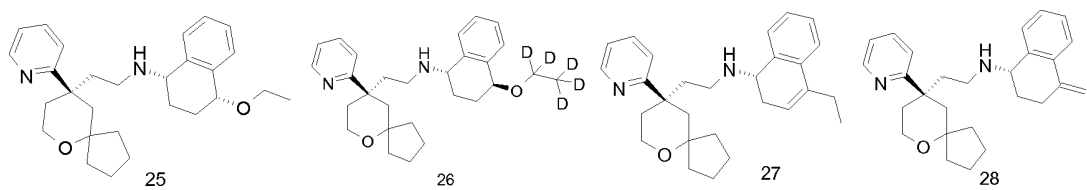
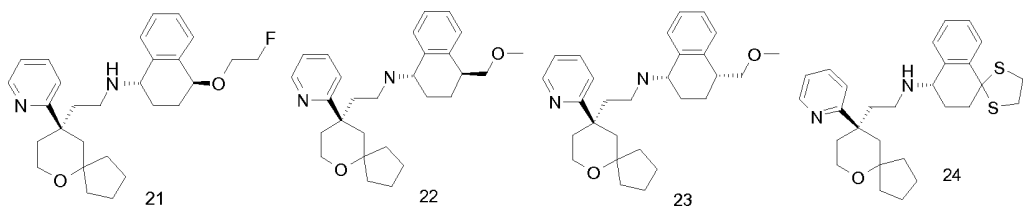
8. Forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori
forbindelsen velges fra gruppen bestående av:

10



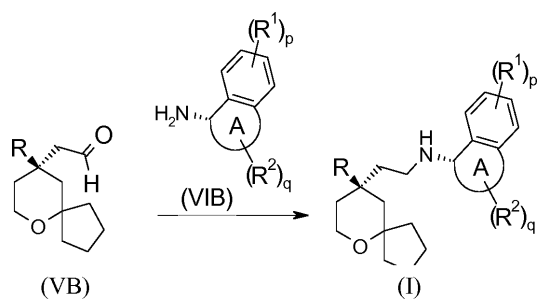
15

6



5

- 10 9. Fremgangsmåte for å fremstille forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1, omfattende et trinn:



reagere en forbindelse i formel (VB) med en forbindelse i formel (VIB) eller hydroklorid derav via en reduktiv aminosjon for å skaffe forbindelsen i formel (I); hvori:

5 ring A, R, R¹, R², p og q er som definert i krav 1.

10. 10. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynner eller hjelpestoff.

10

11. 11. Forbindelse i formel (I) ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 til anvendelse for å forebygge mot og/eller behandle immun dysfunksjon, inflammasjon, refluks i spiserøret, nevrologiske og psykiatriske lidelser, urinveis- og reproduktive sykdommer, hjerte- og karsykdommer og luftveissykdommer.

15

12. 12. Forbindelse i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 til anvendelse for å forebygge mot eller behandle smerter eller smerterelaterte sykdommer.

20

13. 13. Forbindelsen eller sammensetningen til anvendelse ifølge krav 12, hvori smerten velges fra gruppen bestående av postoperative smerter, kreftinduserte smerter, nevropatiske smerter, traumatiske smerter og inflammatoriske smerter.

25 14. 14. Forbindelsen eller sammensetningen til anvendelse ifølge krav 13, hvori kreften velges fra gruppen bestående av brystkreft, livmorkreft, livmorhalskreft, hudkreft, prostatakreft, eggstokkreft, eggledersvulst, eggstokksvulst, hemofili og leukemi.