



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2625174 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

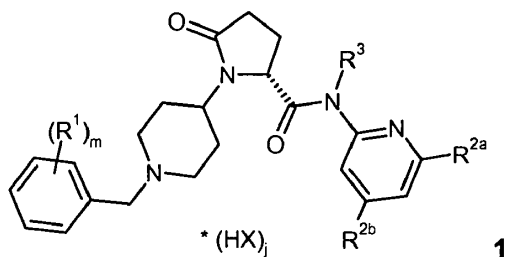
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2015.01.21
(86)	Europeisk søknadsnr	11764572.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.10.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.08.14
(30)	Prioritet	2010.10.07, EP, 10186901
(84)	Utpekte stater	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
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	FRANK, Markus, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland HAEBERLE, Hans, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland HENRY, Manuel, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland PACHUR, Thorsten, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland SANTAGOSTINO, Marco, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland STERTZ, Uwe, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland TREBING, Thomas, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland WERTHMANN, Ulrike, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ko-krytaller og salter av CCR3-inhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2010/115836 WO-A2-2007/116313 TING P C ET AL: "The synthesis of substituted biperidine amide compounds as CCR3 antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, no. 5, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 1375-1378, XP025314524, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.01.016 [retrieved on 2005-03-01]

P a t e n t k r a v

1. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1



5 hvor

R¹ er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, O-C₁₋₆-halogenalkyl, halogen;

m er 1, 2 eller 3;

R^{2a} og R^{2b} er hver uavhengig valgt fra H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-
 10 cykloalkyl, COO-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, CONR^{2b,1}R^{2b,2}, halogen;

R^{2b,1} er H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₆-halogenalkyl;

R^{2b,2} er H, C₁₋₆alkyl;

eller R^{2b,1} og R^{2b,2} danner sammen en C₃₋₆-alkylengruppe som sammen med
 nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, hvor eventuelt ett karbonatom eller
 15 ringen blir erstattet med et oksygenatom;

R³ er H, C₁₋₆-alkyl;

X er et anion valgt fra gruppen bestående av klorid, bromid, jodid, sulfat, fosfat,
 metansulfonat, nitrat, maleat, acetat, benzoat, citrat, salicylat, fumarat, tartrat,
 dibenzoyltartrat, oksalat, succinat, benzoat og p-toluensulfonat;

20 j er 0, 0,5, 1, 1,5 eller 2;

hvor en ko-krystall danner er valgt fra gruppen bestående av orotsyre, hippursyre, L-
 pyroglutaminsyre, D-pyroglutaminsyre, nikotinsyre, L-(+)-askorbinsyre, sakkarin,
 piperazin, 3-hydroksy-2-naftosyre, slimsyre (galaktarsyre), pamosyre (embonsyre),
 stearinsyre, cholsyre, deoksycholesyre, nikotinamid, isonikotinamid, succinamid, uracil,
 25 L-lysin, L-prolin, D-valin, L-arginin, glycin.

2. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge krav 1, hvor

R^{2a} er H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-cykloalkyl, O-C₁₋₆-alkyl,
 CONR^{2a,1}R^{2a,2};

30 R^{2a,1} er H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl;

R^{2a,2} er H, C₁₋₆-alkyl;

R^{2b} er H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₆-cykloalkyl, COO-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-
 alkyl, CONR^{2b,1}R^{2b,2}, halogen;

$R^{2b,1}$ er H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₆-halogenalkyl;

$R^{2b,2}$ er H, C₁₋₆-alkyl;

eller $R^{2b,1}$ og $R^{2b,2}$ danner sammen en C₃₋₆-alkylengruppe som sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, hvor eventuelt ett karbonatom eller ringen blir erstattet med et oksygenatom.

3. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 eller 2, hvor R^1 er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, O-C₁₋₆-halogenalkyl, halogen; m er 1 eller 2;

R^{2a} er H, C₁₋₄-alkyl;

R^{2b} er H, CONR^{2b,1}R^{2b,2};

$R^{2b,1}$ er C₁₋₄-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-cykloalkyl, C₁₋₄-halogenalkyl;

$R^{2b,2}$ er H, C₁₋₄-alkyl;

eller $R^{2b,1}$ og $R^{2b,2}$ danner sammen en C₃₋₆-alkylengruppe som sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, hvor eventuelt ett karbonatom eller ringen blir erstattet med et oksygenatom;

R^3 er H, C₁₋₆-alkyl;

X er et anion valgt fra gruppen bestående av klorid eller dibenzoyltartrat;

j er 1 eller 2.

4. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 3, hvor

R^{2a} er H, C₁₋₄-alkyl;

R^{2b} er H, CONR^{2b,1}R^{2b,2};

$R^{2b,1}$ er C₁₋₄-alkyl;

$R^{2b,2}$ er C₁₋₄-alkyl.

5. ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 4, hvor

R^{2a} er H, C₁₋₄-alkyl;

R^{2b} er H, CONR^{2b,1}R^{2b,2};

$R^{2b,1}$ er C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-cykloalkyl;

$R^{2b,2}$ er H, C₁₋₄-alkyl.

6. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 5, hvor

R^{2a} er H, C₁₋₄-alkyl;

R^{2b} er H, CONR^{2b,1}R^{2b,2};

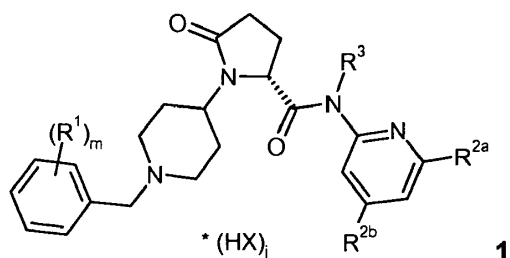
$R^{2b,1}$ er C₁₋₄-halogenalkyl;

$R^{2b,2}$ er H, C_{1-4} -alkyl.

7. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 6, hvor $R^{2b,1}$ og $R^{2b,2}$ danner sammen en C_{3-6} -alkylengruppe som sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, hvor eventuelt ett karbonatom eller ringen blir erstattet med et oksygenatom.

8. Ko-krystaller av forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 7, hvor ko-krystall-danneren er valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, slimsyre, paminsyre, succinamid, nikotinsyre, nikotinamid, isonikotinamid, l-lysin, l-prolin eller hydrater eller hydroklorider av de samme.

9. Salter av forbindelser med formel 1,



15 hvor R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 er som definert som i ett av kravene 1 til 8, og X er et anion valgt fra gruppen bestående av klorid, bromid, jodid, sulfat, fosfat, metansulfonat, nitrat, maleat, acetat, benzoat, citrat, salicylat, fumarat, tartrat, dibenzoyltartrat, oksalat, succinat, benzoat og p-toluensulfonat; j er 0,5, 1, 1,5 eller 2.

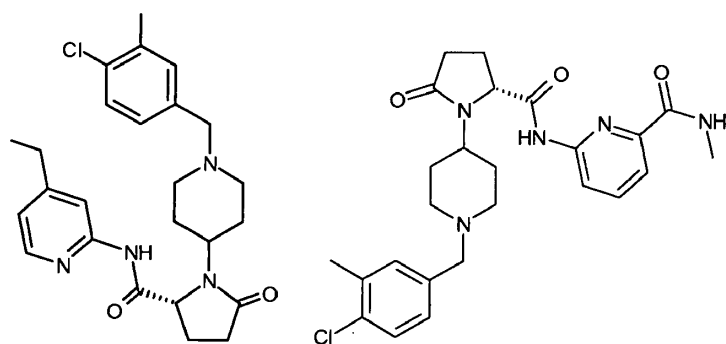
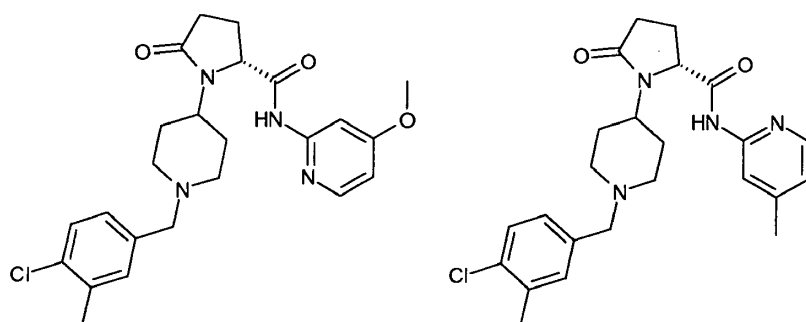
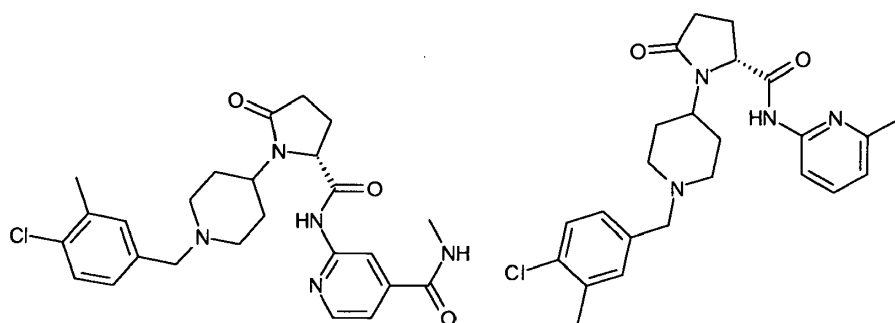
20

10. Salter av forbindelser med formel 1, hvor R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 er definert som i ett av kravene 1 til 8, og X er et anion valgt fra gruppen bestående av klorid eller dibenzoyltartrat, j er 1 eller 2.

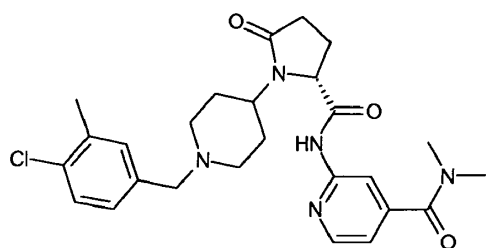
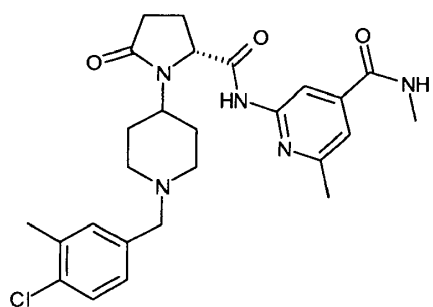
25

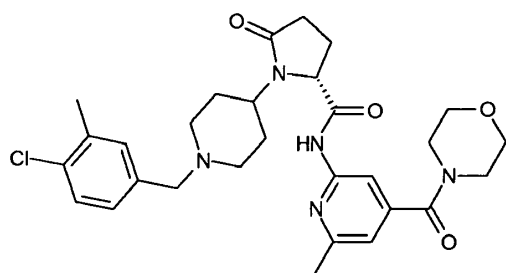
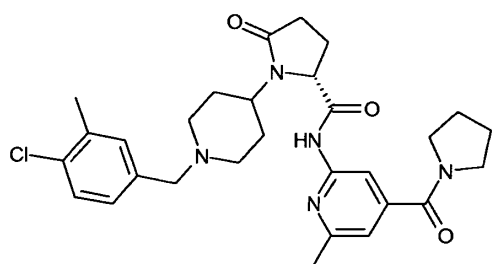
11. Ko-krystaller ifølge ett av kravene 1 til 8 eller salter ifølge krav 9 eller 10, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av

67

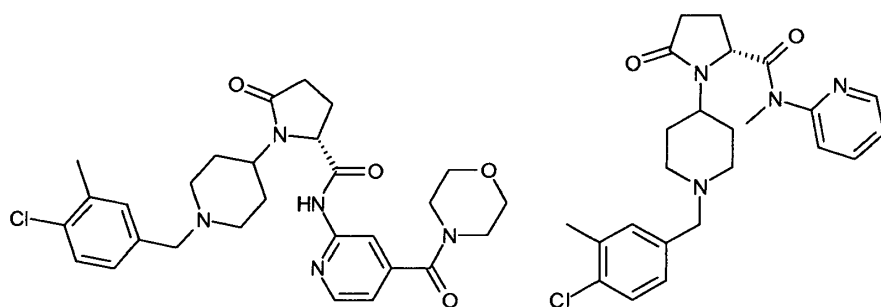
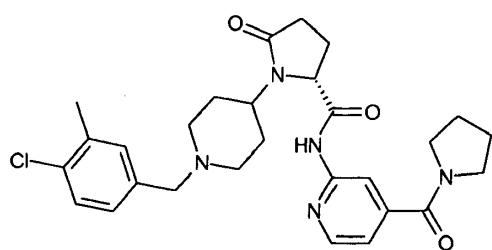
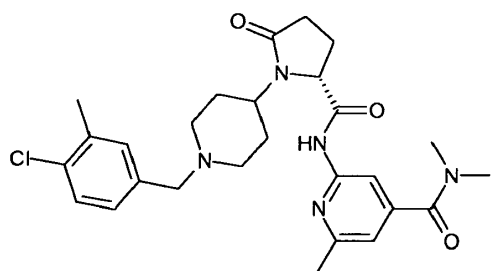


5

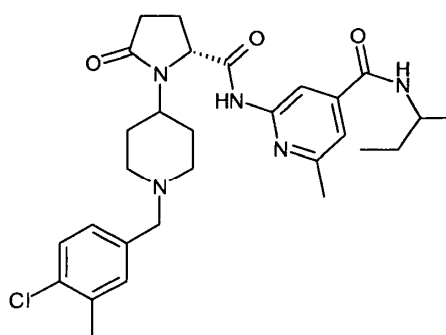
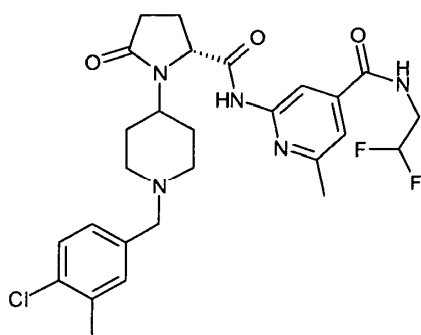
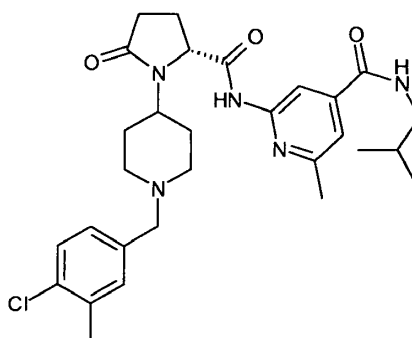
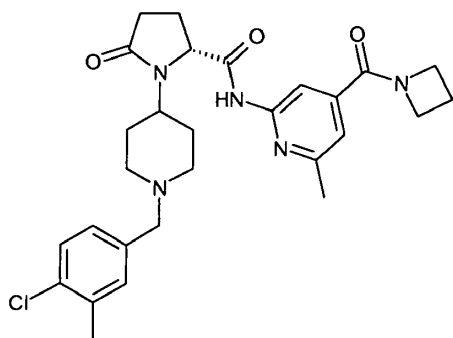
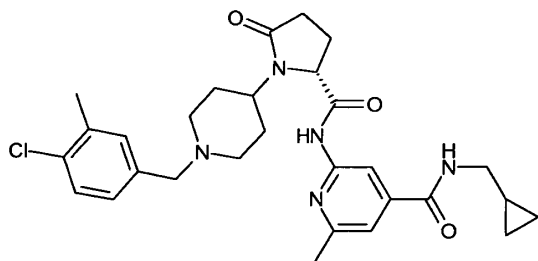




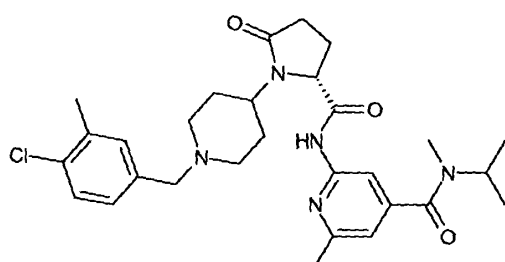
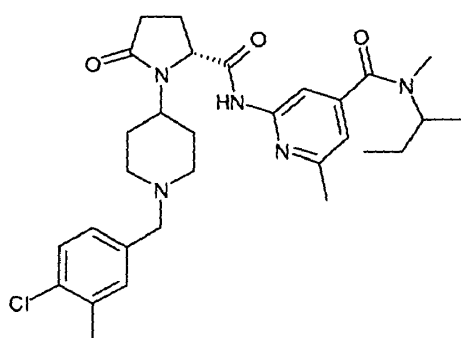
5

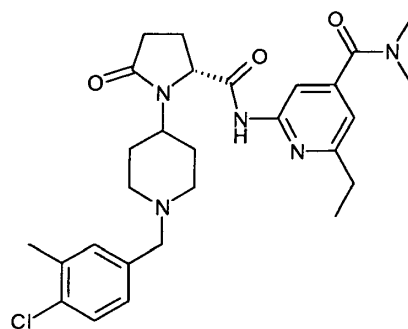
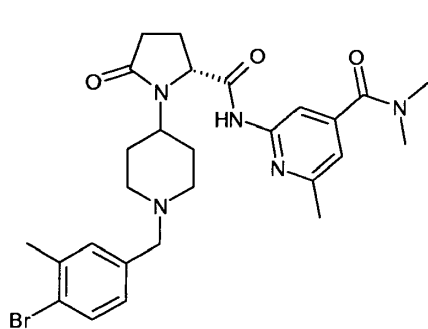
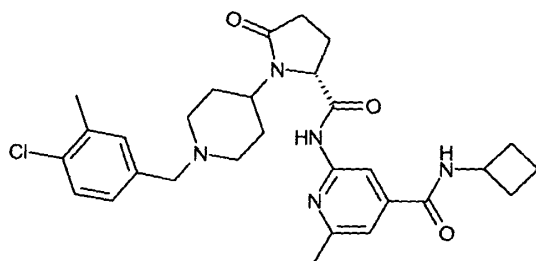


10

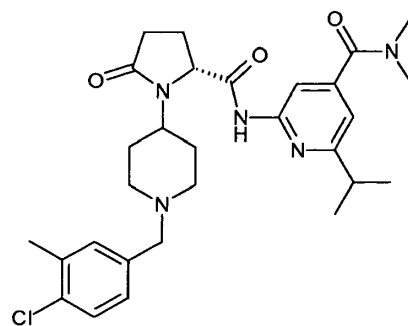
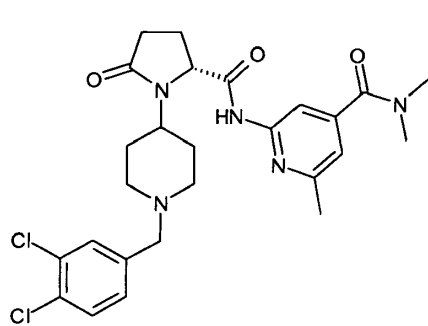
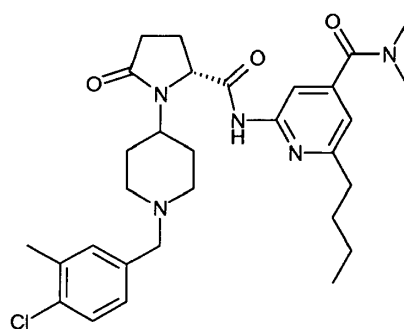
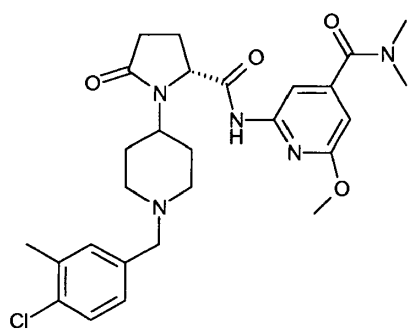


5

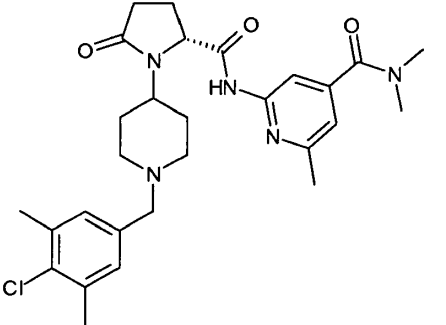
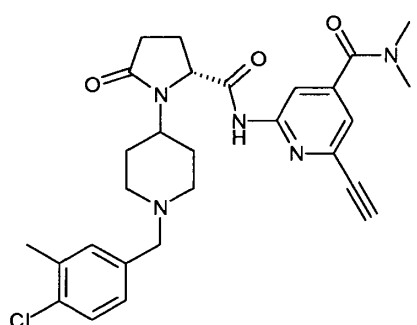
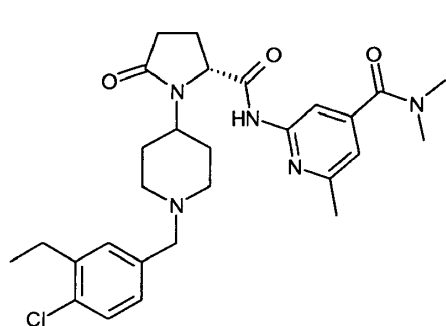
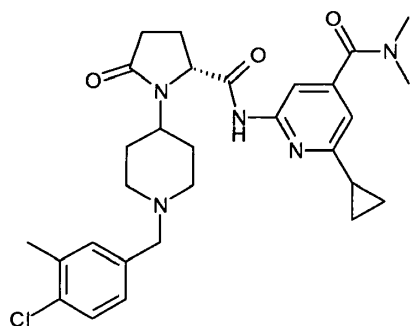
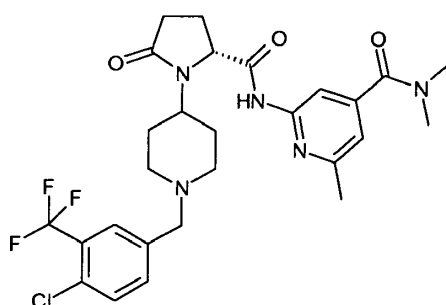
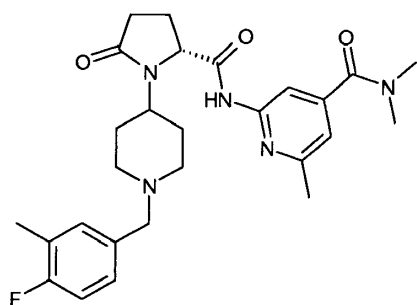




5

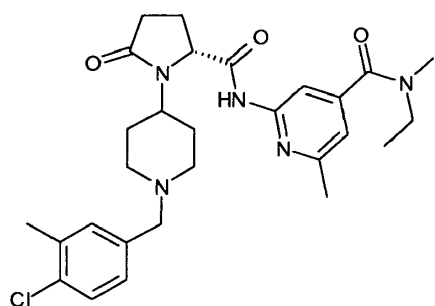


71

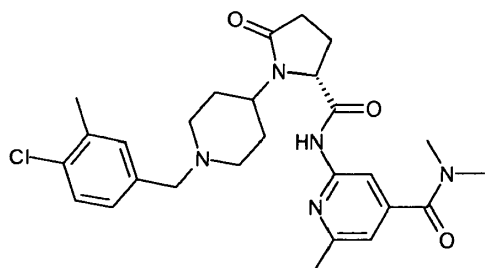


5

og

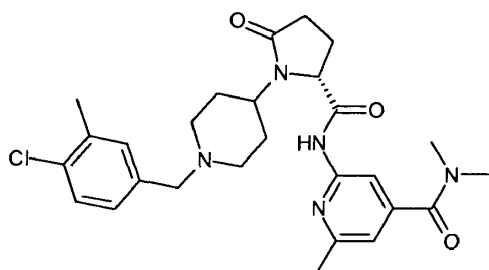


12. Ko-krystaller ifølge krav 8, hvor forbindelsen er



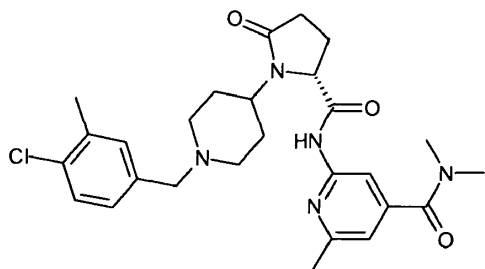
5 *(HCl)₂ og ko-krystall-danneren er valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, slimsyre, pamosyre, succinamid, nikotinsyre, nikotinamid, isonikotinamid, hydratisert l-lysin og l-prolin.

13. Salt ifølge krav 9, hvor saltet er



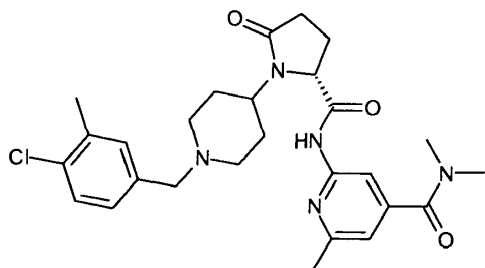
10 *(S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoyl-vinsyre.

14. Salt ifølge krav 9, hvor saltet er



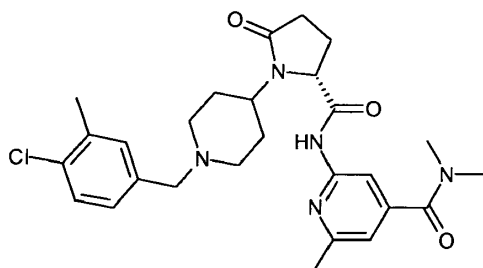
*(HCl)₂.

15 15. Salt ifølge krav 9, hvor saltet er



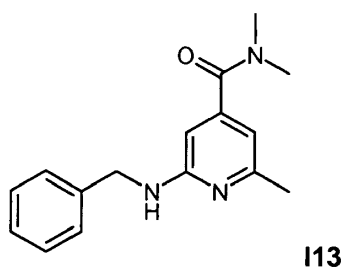
*(HCl)₂*1,5 H₂O.

16. Salt ifølge krav 9, hvor saltet er

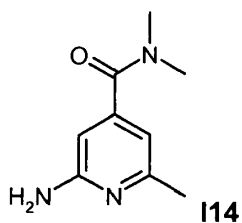


*(HCl)₂*metylisobutylketon.

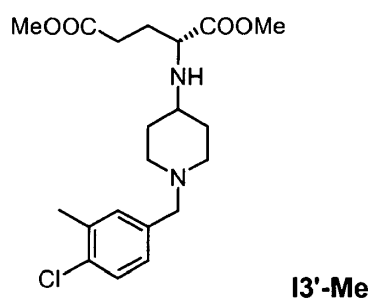
- 5 17. Forbindelser med formel I13 for fremstilling av en ko-krystall eller et salt med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 10



- 10 18. Forbindelser med formel I14 for fremstilling av en ko-krystall eller et salt med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 10



- 15 19. Forbindelser med formel I3'-Me for fremstilling av en ko-krystall eller et salt med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 10



20. Farmasøytisk preparat omfattende minst én ko-krystall eller salt av en forbindelse med formel 1 ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
21. Ko-krystall eller salt av en forbindelse med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 10, som et medikament.
22. Ko-krystall eller salt av en forbindelse med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 10, som et medikament for forebygging eller behandling av en rekke inflammatoriske, infeksjøs og immunoregulerende lidelser og sykdommer omfattende astma og allergiske sykdommer, kronisk obstruktiv lungesykdom, infeksjon ved patogene mikrober (omfattende virus), autoimmune patologier så som revmatoid artritt og aterosklerose, så vel som aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), diabetisk retinopati og diabetisk makulødem.