



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2909195 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 495/20 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.11.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.14
(86)	European Application Nr.	13779195.0
(86)	European Filing Date	2013.10.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.26
(30)	Priority	2012.10.16, EP, 12188694 2013.03.15, EP, 13159431
(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	Janssen Sciences Ireland UC, Eastgate Village, Eastgate, Little Island, County Cork, IE-Ireland
(72)	Inventor	TAHRI, Abdellah, Rue Maurice Albert Raskin 30, B-1070 Anderlecht, BE-Belgia VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene, Rue du Bémel 142, B-1150 Woluwe-Saint-Pierre, BE-Belgia JONCKERS, Tim Hugo Maria, Bollostraat 2a, B-2220 Heist-op-den-Berg, BE-Belgia RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard, Rue Jolie 3, B-1331 Rosieres, BE-Belgia HU, Lili, Augustijnenstraat 11 bus 101, B-2800 Mechelen, BE-Belgia DEMIN, Samuël Dominique, Professor Claraplein 14 Bus 308, B-2018 Antwerpen, BE-Belgia COOYMANS, Ludwig Paul, Grote Beekstraat 24, B-2340 Beerse, BE-Belgia
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **RSV ANTIVIRAL COMPOUNDS**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/080449

WO-A1-2013/068769

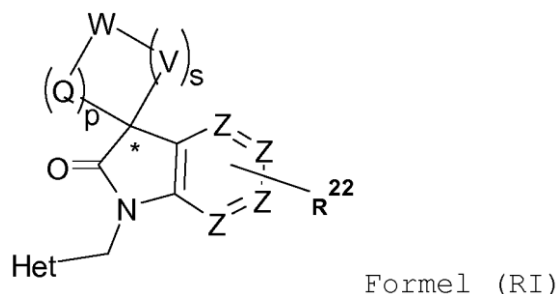
COMBRINK ET AL: "Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 6: An examination of the effect of structural variation of the benzimidazol-2-one heterocycle moiety", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 17, 4 August 2007 (2007-08-04), pages 4784-4790, XP022184908, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.06.065

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 (RI),

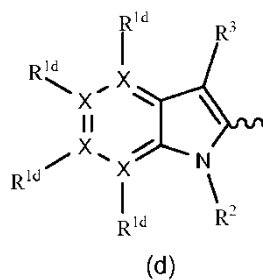
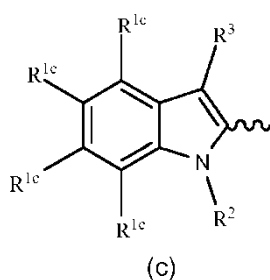
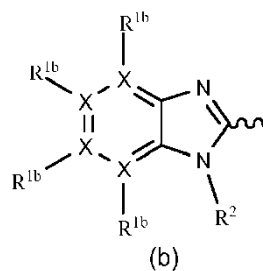
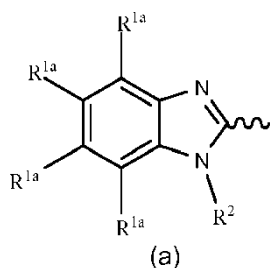
5



eller enhver stereoisomer form derav, hvor:

10

Het er en heterocyklus av en av følgende formel (a), (b), (c), (d):



15

hver X er uavhengig C eller N; forutsatt at minst to X er C;

hver av R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} eller R^{1d} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, C_1 - C_6 Alkyloxy, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2 , CH_2OH , CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3 og OCF_3 ;

20

R^{1b} eller R^{1d} er fraværende når X som den er bundet til er N;

hver R^2 er $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m er et helt tall fra 0 til 6;

hver R^3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, C_1 - C_6 Alkyloxy og $CO(R^7)$;

hver R^6 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 Alkyl, $COOCH_3$ og $CONHSO_2CH_3$;

5 hver R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 Alkyl, OH, C_1 - C_6 Alkyloxy, NH_2 , $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(C_1-C_6Alkyl)$, $NHSO_2(C_3-C_7Cykloalkyl)$ og NR^9R^{10} ;

10 hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_{10} Alkyl og C_3 - C_7 Cykloalkyl; eller R^8 og R^9 tilsammen danner en 4- til 6-leddet mettet ring som eventuelt inneholder et eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, S og O;

15 hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, $C(=O)C_1-C_6Alkyl$, $C(=O)C_3-C_7Cykloalkyl$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, SO_2R^8 , $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$, $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9 , $NR^8C(=O)OR^9$, $OC(=O)R^8$, O-benzyl, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $OC(=O)NR^8R^9$, $OC(=O)NR^8R^{12}$, $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$, R^{11} , $N(R^8)C(=O)OR^{12}$, OR^{11} , $C(=O)R^{11}$ og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom;

20 R^{11} er fenyl, pyridinyl eller pyrazolyl; hver av disse kan eventuelt være substituert med en eller flere substituerter, hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 og halogen;

R^{12} er C_1 - C_6 Alkyl eller C_3 - C_7 Cykloalkyl; hver substituert med en eller flere substituerter hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 og halogen;

hver Z er uavhengig C eller N, forutsatt at minst to Z er C;

25 Q og V representerer hver uavhengig $C=O$, SO_2 eller $CR^{20}R^{21}$;

p og s representerer uavhengig et heltall fra 0 til 3, hvor summen av p og s minimalt skal være 2, og når $p=O$ eller $s=O$, så er karbonatomet merket med * direkte bundet til W;

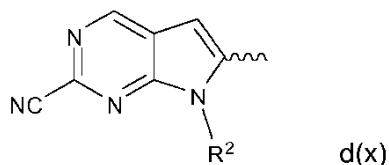
30 R^{20} og R^{21} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1 - C_3 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 og halogen;

R^{22} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 og halogen;

W er valgt fra gruppen bestående av SO, SO_2 , S, C, O og N, hvor slik C eller N eventuelt er substituert med en eller flere R^{23} ;

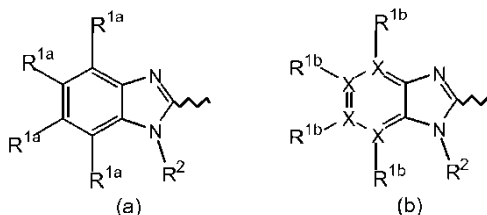
35 R^{23} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, C_1 - C_6 Alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6-alkyl)_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$, $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ og en 4- til 6-leddet mettet ring

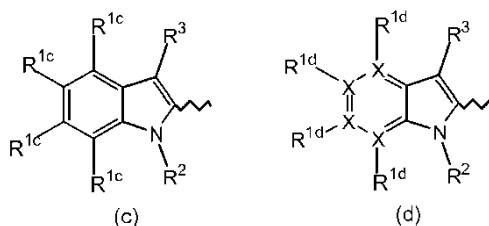
inneholdende ett oksygenatom, hvor hvilke som helst av slike C₁-C₆Alkyl, C₃-C₇Cykloalkyl, aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, CN, OCH₃;
 R²⁴ er valgt fra gruppen av hydrogen, OH, halogen, C₁-C₆Alkyl, C₃-C₇Cykloalkyl,
 5 C(=O)C₁-C₆Alkyl, C(=O)C₃-C₇Cykloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom hvor hvilke som helst av slike C₁-C₆Alkyl, C₃-C₇Cykloalkyl, C(=O)C₁-C₆Alkyl, C(=O)C₃-C₇Cykloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl eventuelt er substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, CF₃, OH, CN, OCH₃, OC(=O)CH₃) og C₁-C₃Alkyl
 10 substituert med minst én CN;
 R²⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₃Alkyl;
 aryl representerer fenyl eller naftalenyl;
 heteroaryl representerer en monocyklisk 5- til 6-leddet aromatisk heterocyklus inneholdende ett eller flere heteroatomer hver uavhengig valgt fra gruppen
 15 bestående av O, S og N; eller en bicyklisk 8- til 12-leddet aromatisk heterocyklus inneholdende ett eller flere heteroatomer som hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av O, S og N; forutsatt at Het ikke tilfredsstiller en formel d(x)



med forbehold om at når Het er av formel (a), så er minst én av R^{1a}-substituentene halogen, eller når Het er av formel (b), så er minst én av R^{1b}-substituentene halogen,
 eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller et solvat derav.

2. Forbindelsen med formel (RI) ifølge krav 1, eller en hvilken som helst stereoisomer form derav, hvor
 Het er en heterocyklus av en av følgende formel (a),(b),(c),(d):





hver X er uavhengig C eller N; forutsatt at minst to X er C;

- 5 hver av R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} eller R^{1d} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, C_1 - C_6 Alkyl, C_1 - C_6 Alkyloxy, CF_3 og OCF_3 ;

R^{1b} eller R^{1d} er fraværende når X som den er bundet til er N;

hver R^2 er $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m er et helt tall fra 2 til 6;

- 10 hver R^3 er H, halogen eller C_1 - C_6 Alkyl;

hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og C_1 - C_{10} Alkyl;

hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, og SO_2R^8 ;

hver Z er uavhengig C eller N, forutsatt at minst to Z er C;

- 15 Q og V representerer hver uavhengig $CR^{20}R^{21}$;

p og s representerer uavhengig et heltall fra 0 til 3, hvor summen av p og s minimalt skal være 2, og når $p=0$ eller $s=0$, så er karbonatomet merket med * direkte bundet til W;

R^{20} og R^{21} er hydrogen;

R^{22} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1 - C_6 Alkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3

- 20 og halogen;

W er valgt fra gruppen bestående av SO_2 , C, O og N, hvor slik C eller N eventuelt er substituert med en eller flere R^{23} ;

R^{23} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, C_1 - C_6 Alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$,

- 25 $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6\text{-alkyl})_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$,

$NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom, hvor hvilke som helst av slike C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, CN, OCH_3 ;

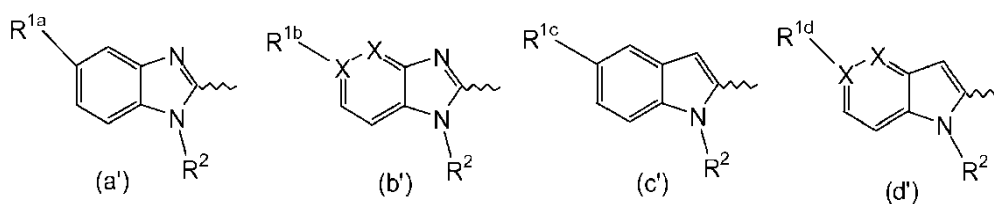
- 30 R^{24} er valgt fra gruppen av hydrogen, OH, halogen, C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 Alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 Cykloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom hvor hvilke som helst av slike C_1 - C_6 Alkyl, C_3 - C_7 Cykloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 Alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 Cykloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl er eventuelt substituert med en eller flere substituentene valgt fra gruppen bestående av

halogen, CF_3 , OH , CN , OCH_3 , $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$) og $\text{C}_1\text{-C}_3\text{Alkyl}$ substituert med minst en CN ;
 R^{25} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og $\text{C}_1\text{-C}_3\text{Alkyl}$;
 aryl representerer fenyl eller naftalenylyl;
 heteroaryl er furanyl, tiofenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, kinoksalinyl
 5 eller benzimidazolyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller et solvat derav.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor R^{23} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl-R}^{24}$, SO_2R^{24} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{24})_2$, aryl,
 10 heteroaryl, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$, OR^{24} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$ og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom, hvor hvilke som helst av slike $\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$, aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen bestående av halogen, OH , CN , OCH_3 ;
 R^{24} er valgt fra gruppen av hydrogen, OH , halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$,
 15 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$, aryl, heteroaryl, benzyl og en 4- til 6-leddet mettet ring inneholdende ett oksygenatom hvor hvilke som helst av slike $\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_3\text{-C}_7\text{Cykloalkyl}$, aryl, heteroaryl, benzyl eventuelt er substituert med en eller flere substituerter valgt fra gruppen bestående av halogen, CF_3 , OH , CN , OCH_3 , og $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$).

20

4. Forbindelse ifølge formel (RI) ifølge krav 1, hvor Het er representert ved formel (a'), (b'), (c') eller (d'):



25

hvor minst én X er N ;

og R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} og R^2 er definert som i krav 1.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor for formel (b') og
 30 (d'), én X er N .

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hver av R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} eller R^{1d} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og halogen.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hver av R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} eller R^{1d} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av klor, brom og fluor.

8. Forbindelse ifølge krav 4, hvor hver av R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} eller R^{1d} er klor.

5

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^2 er $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ og hvor m er et helt tall fra 1 til 4 og hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt H eller C_1-C_6 Alkyl.

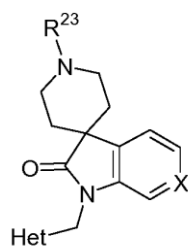
10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^2 er C_1-C_6 Alkyl- R^{10} .

10

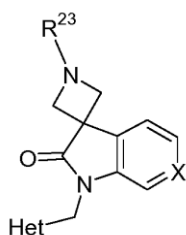
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^{10} er valgt fra gruppen bestående av C_1-C_3 Alkyl, H, OH, CN, F, CF_2H , CF_3 , $SO_2-C_1-C_3$ Alkyl og $SO_2C_3-C_6$ Cykloalkyl.

15

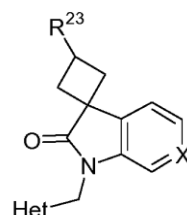
12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen har formel RII, RIII, RIV, RV, RVI eller RVII;



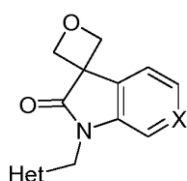
Formel RII



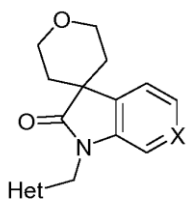
Formel RIII



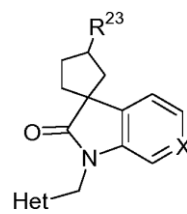
Formel RIV



Formel RV



Formel RVI



Formel RVII ,

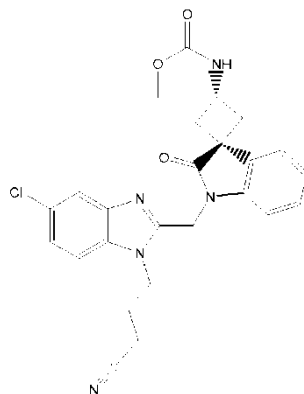
20

eller hvilken som helst stereoisomer form derav, hvor Het, X og R^{23} er definert som i et hvilket som helst av de foregående krav.

13. Forbindelse ifølge krav 12, hvor R^{23} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksyl, C_1-C_6 Alkyl, C_1-C_3 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , O- R^{24} , fenyl, pyridinylpyrimidyl, pyrazolyl, $C(=O)OR^{24}$, $C(=O)R^{24}$, hvor hvilke som helst av slike C_1-C_3 Alkyl, fenyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrazolyl er eventuelt substituert med en eller flere av de følgende substituent; OCH_3 , halogen, OH eller CN.

25

14. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



5 eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt eller et solvat derav.

15. Forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 14, for anvendelse som en medisin.

10 **16.** En farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 14.

15 **17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller en farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 15, for anvendelse ved behandling av en respiratorisk syncytialvirusinfeksjon.