



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2917181 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/73 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 213/12 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.25
(86)	European Application Nr.	13802757.8
(86)	European Filing Date	2013.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.16
(30)	Priority	2012.11.09, US, 201261724337 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	MMV Medicines for Malaria Venture, 20 route de Pré-Bois, ICC, 1215 Geneva, Sveits
(72)	Inventor	HEFFERNAN, Gavin, David, 616 East Sixth Street, Florence, NJ 08518, USA JACOBUS, David, Penman, 37 Cleveland Lane, Princeton, NJ 08540, USA SAIONZ, Kurt, William, 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016, USA SCHIEHSER, Guy, Alan, 947 Mount Eyre Road, Washington Crossing, PA 18977, USA

SHIEH, Hong-Ming, 1068 Brian Lane, Newtown, PA 18940, USA
ZHAO, Wenyi, 49 Sheffield Avenue, Monroe Township, NJ 08831, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **HETEROARYL DERIVATIVES AND USES THEREOF**

(56) References

Cited:

WO-A1-2004/000783

WO-A1-2004/072051

WO-A2-2006/094187

US-A- 3 723 449

US-A1- 2007 072 833

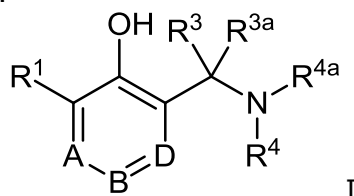
WERBEL L M ET AL: "Synthesis, Antimalarial Activity, and Quantitative Structure-Activity-relationship of Tebuquine and a Series of Related 5-[(7-Chloro-4-quinolinyl)amino]-3-[(alkyl amino)methyl][1,1'-biphenyl]-2-ols and N-Oxides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 29, no. 6, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 924-939, XP002569990, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00156A009

WEI-HUA CHEN ET AL: "A Highly Selective Pyrophosphate Sensor Based on ES IPT Turn-On in Water", ORGANIC LETTERS, vol. 13, no. 6, 18 March 2011 (2011-03-18) , pages 1362-1365, XP055082235, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol200054w

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 med formel I:



hvor:

- 5 R^1 er pyridyl, pyrimidinyl eller pyrazinyl, bundet gjennom et karbonatom i heteroarylringen, eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R^5 , eller hvor R^1 er tiofenyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotiofenyl eller pyrazolyl, som eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 R^5 ;
- A og D er CH, og B er CR^2 ;
- 10 hver R^2 er uavhengig C_{1-10} -alkyl, C_{1-10} -halogenalkyl, halogen, cyano eller $-SO_2C_{1-6}$ -alkyl;
- R^3 og R^{3a} er uavhengig hydrogen eller C_{1-10} -alkyl;
- R^4 og R^{4a} er uavhengig hydrogen, C_{1-10} -alkyl, C_{1-10} -halogenalkyl, C_{3-10} -cykloalkyl, $C_{1-10}alkC_{3-10}cykloalkyl$, eller $C_{1-10}alkNR^7R^{7a}$, hvor R^7 og R^{7a} uavhengig er
- 15 H eller $C_{1-10}alkyl$, eller R^4 og R^{4a} sammen med nitrogenet gjennom hvilket de er bundet, danner en piperdinyll-, piperazinyl-, pyrrolidinyl- eller morfolinyllring, hvor piperazinylringen eventuelt er substituert med R^6 ;
- hver R^5 er uavhengig halogen, cyano, hydroksy, C_{1-10} -alkyl, C_{1-10} -
- 20 halogenalkyl, C_{1-10} -alkoksy, C_{1-10} -halogenalkoksy, C_{3-10} -cykloalkyl, C_{3-10} -cykloalkoksy, amino, C_{1-10} -alkylamino, C_{1-10} -dialkylamino, C_{3-10} -cykloalkylamino, pyrrolidinyl, C_{1-10} -alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-10} -alkylsulfamoyl eller C_{1-10} -dialkylsulfamoyl; og
- R^6 er C_{1-10} -alkyl eller acetyl;
- 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, enantiomer eller diastereoisomer derav;
- hvor uttrykket "heteroaryl" refererer til et mono-, di-, tri- eller annet multicyklisk aromatisk ringsystem som har 3 til 50 karbonatomer og som inkluderer minst ett heteroatom-ringledd, hvor hvert heteroatom-ringledd uavhengig er
- 30 svovel, oksygen eller nitrogen og som er bundet til resten av molekylet gjennom et karbonatom.

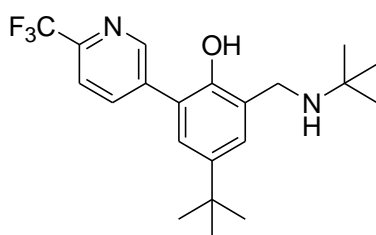
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^3 og R^{3a} er H.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^4 er *tert*-butyl og R^{4a} er H.

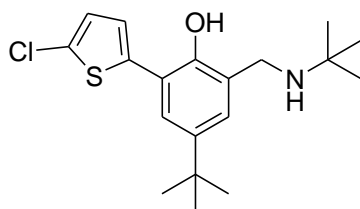
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:
5 R^2 er *tert*-butyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:
 R^3 og R^{3a} er H;
 R^4 er *tert*-butyl og R^{4a} er H;
10 R^2 er *tert*-butyl,
 R^1 er pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller tiofenyl, bundet gjennom et karbonatom i heteroarylingen, eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 R^5 .

6. Forbindelse ifølge krav 1 som er:
15

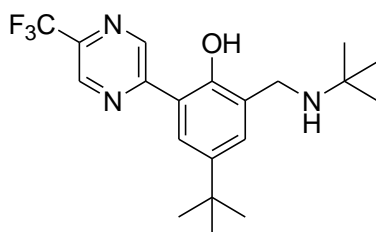


4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)fenol;

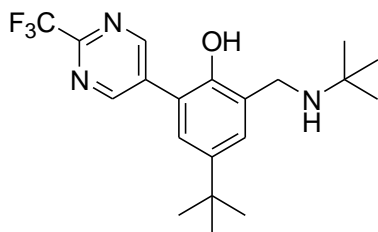


20

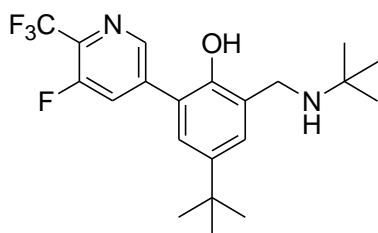
4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-klor-tiofen-2-yl)fenol;



25 4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-(trifluormetyl)pyrazin-2-yl)fenol;

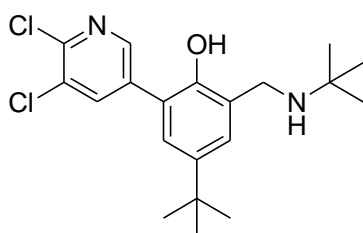


4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(2-(trifluormetyl)pyrimidin-5-yl)fenol;



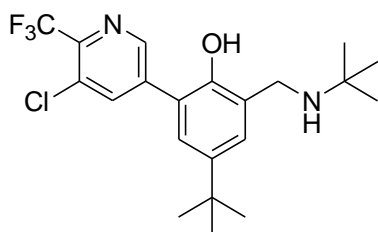
5

4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-fluor-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)fenol;



10

4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5,6-diklorpyridin-3-yl)fenol; eller

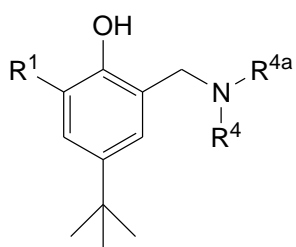


15

4-(*tert*-butyl)-2-((*tert*-butylamino)metyl)-6-(5-klor-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)fenol;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

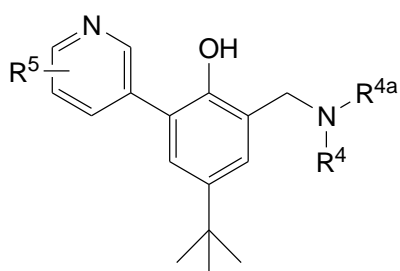
20 7. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse med formel IA:



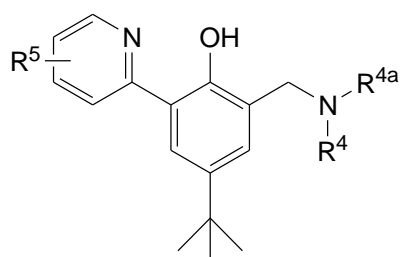
IA.

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvor R^4 og R^{4a} er uafhængig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

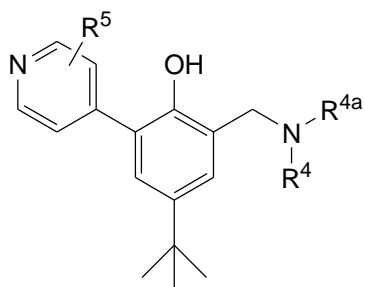
5 9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7 til 8, hvor forbindelsen med formel IA er:



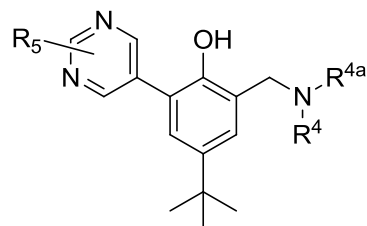
IA-1,



IA-2,



IA-3, eller

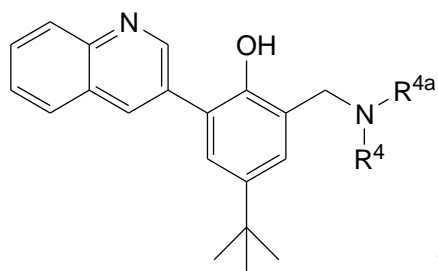


IA-4, eller

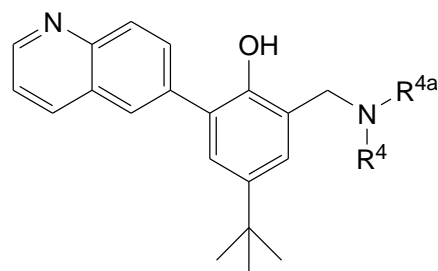
10

hvor forbindelsen med formel IA er:

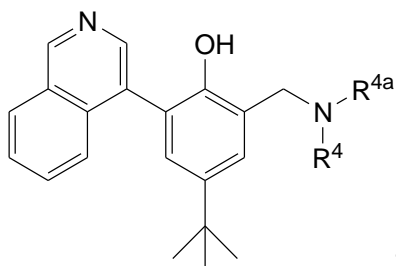
5



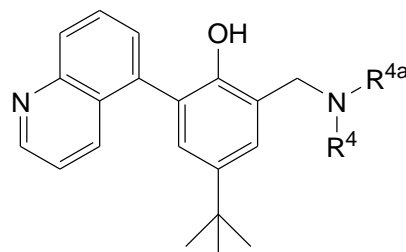
IA-4,



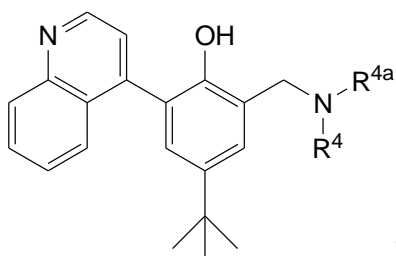
IA-5,



IA-6,



IA-7, eller



IA-8,

5 hvor hver kinolinyl eller isokinolinyl av IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 eller IA-8 eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 R⁵.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor hver R⁵ er uavhengig -CF₃, F, Cl, Br, -NH₂, -OC₁₋₆alkyl, -CN, -N(CH₃)₂, C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₁₀alkylsulfonyl eller -C₃₋₆cykloalkyl.

10

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

15 12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle malaria hos en pasient, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon til pasienten av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1. til 10, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11.

20

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for anvendelse ifølge krav 12, hvor forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller farmasøytisk

sammensetning ifølge krav 11, blir administrert sammen med minst ett middel som er Amodiakin, Arteeter, Arteflen, Artemeter, Artemisinin, Artesunat, Atovakon, Klorokin, Clindamycin, Dihydroartemisinin, Doksycyklin, Halofantrin, Lumefantrin, Meflokin, Pamakin, Piperakin, Primakin, Proguanil, Pyrimetamin, Pyronaridin, Kinin, Tafenokin eller en kombinasjon derav.

14. Minst ett middel som er Amodiakin, Arteeter, Arteflen, Artemeter, Artemisinin, Artesunat, Atovakon, Klorokin, Clindamycin, Dihydroartemisinin, Doksycyklin, Halofantrin, Lumefantrin, Meflokin, Pamakin, Piperakin, Primakin, Proguanil, Pyrimetamin, Pyronaridin, Kinin, Tafenokin eller en kombinasjon derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av malaria hos en pasient, hvor fremgangsmåten omfatter samtidig administrering av minst ett middel med en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11.