



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3003289 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/00 (2006.01)**  
**A61K 31/4375 (2006.01)**  
**A61K 31/4709 (2006.01)**  
**A61P 31/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2019.07.01

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.02.20

(86) European Application Nr. 14723716.8

(86) European Filing Date 2014.05.09

(87) The European Application's Publication Date 2016.04.13

(30) Priority 2013.05.28, EP, 13002762  
2013.12.10, EP, 13005745  
2013.12.10, EP, 13005748

(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 Morphochem GmbH, Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München, Tyskland

(72) Inventor KAPSNER, Thomas, Grasslfinger Str. 7B, 82194 Gröbenzell, Tyskland  
DALHOFF, Axel, Obere Bergerheide 40, 42113 Wuppertal, Tyskland  
GRAMATTE, Thomas, Goetheallee 28a, 01309 Dresden, Tyskland

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

---

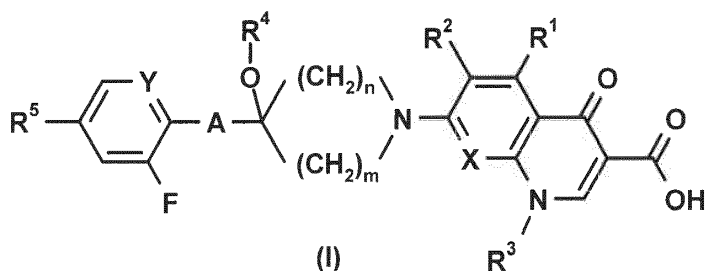
(54) Title **ADMINISTRATION OF OXAZOLIDINONE-QUINOLONE HYBRID ANTIBACTERIALS**

(56) References Cited: WO-A1-2009/136379  
WO-A1-2004/096221  
WO-A2-2005/058888

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. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ved behandling av en bakteriell infeksjon, nevnte behandling omfatter administrering av oksazolidinon-kinolon-hybriden ved en infusjonshastighet på fra 0,4 til 3 mg/(kg kroppsvekt x h),  
 5 hvor oksazolidinon-kinolon-hybriden er en forbindelse med formel (I),



hvor

A er en alkylengruppe, en alkenylengruppe, en alkynylengruppe, en  
 10 heteroalkylengruppe, en sykloalkylengruppe, en heterosykloalkylengruppe, en  
 arylengruppe eller en heteroarylengruppe alle av hvilke grupper kan være  
 substituert med;

X er CR<sup>7</sup> eller N;

Y er CR<sup>6</sup> eller N;

15 n er 1, 2 eller 3;

m er 1, 2 eller 3;

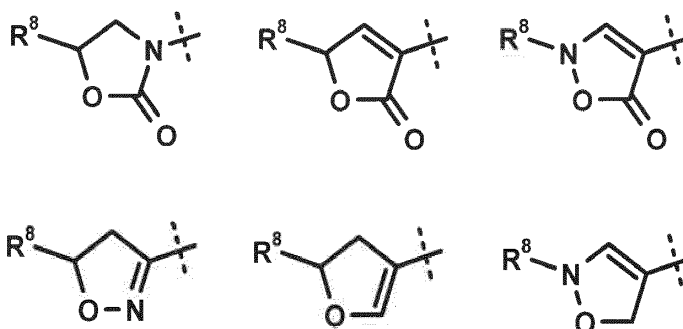
R<sup>1</sup> er H, F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, en alkylgruppe eller en heteroalkylgruppe;

R<sup>2</sup> er H, F eller Cl;

20 R<sup>3</sup> er H, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en heteroalkyl-  
 gruppe, en sykloalkylgruppe, en heterosykloalkylgruppe, en alkylsykloalkyl-  
 gruppe, en heteroalkylsykloalkylgruppe, en arylgruppe, en heteroarylgruppe,  
 en alkylarylgruppe eller en heteroarylalkylgruppe; alle av hvilke grupper kan  
 være substituert med ett, to eller flere halogenatomer slik som F eller Cl eller  
 aminogrupeer;

25 R<sup>4</sup> er en gruppe med formel PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> er valgt fra følgende grupper:



R<sup>6</sup> er H, F, Cl eller OMe;

R<sup>7</sup> er H, F, Cl, OH, NH<sub>2</sub>, en substituert eller usubstituert alkylgruppe eller en substituert eller usubstituert heteroalkylgruppe, eller

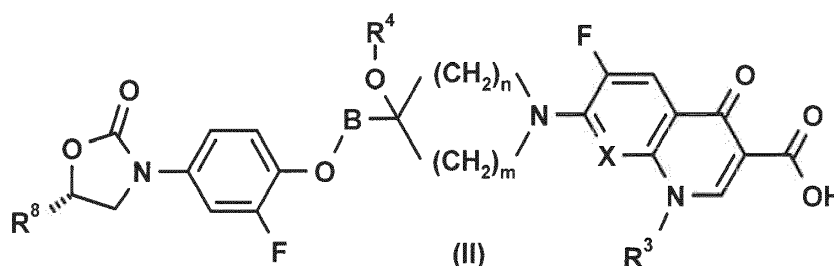
R<sup>3</sup> og R<sup>7</sup> kan kobles via en alkyl-, en alkenyl- eller en heteroalkylengruppe eller være en del av en sykloalkyl- eller heterosykloalkylengruppe; i tilfelle R<sup>3</sup> er ingen H og R<sup>7</sup> er ingen H, F, OH, NH<sub>2</sub> eller Cl; og

R<sup>8</sup> er en C<sub>1-6</sub> alkyl-, en C<sub>1-6</sub> heteroalkyl- eller en heteroalkylgruppe, som alle eventuelt kan være substituert;

eller et farmakologisk akseptabelt salt, solvat, hydrat eller formulering derav.

10

2. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge krav 1, hvor oksazolidinon-kinolon-hybriden er en forbindelse med formel (II)



hvor B er CH<sub>2</sub>; X er CH, N eller C-OMe og R<sup>3</sup> er syklopropyl eller X er CR<sup>7</sup> og R<sup>7</sup> og R<sup>3</sup> sammen utgjør en bro med formelen -O-CH<sub>2</sub>-CH (Me)-, hvor den foretrukne

15

stereokjemien ved det chirale senteret er den som tilveiebringer (S)-konfigurasjonen i den endelige forbindelsen, n er 1, 2 eller 3 (spesielt 1 eller 2), m er 1, 2 eller 3

(spesielt 2), R<sup>4</sup> er en gruppe med formel PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> og R<sup>8</sup> er en gruppe med formelen -CH<sub>2</sub>NHCOMe eller -CH<sub>2</sub>OH eller et farmakologisk akseptabelt salt, solvat,

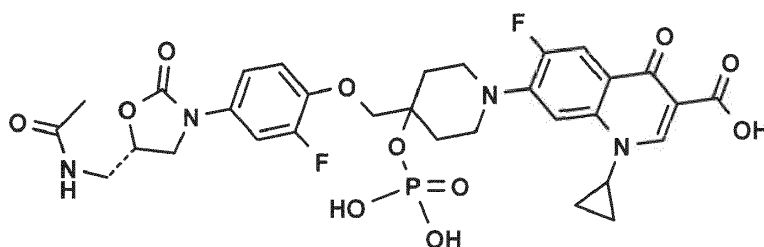
20

hydrat eller formulering derav.

3. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge krav 1, hvor oksazolidinon-kinolon-hybriden er:

7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-fosfonoksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre:

25



eller et salt derav, slik som f.eks. natriumsaltet av 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl }-4-fosfonooksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre.

5

4. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor oksazolidinon-kinolon-hybriden administreres over en periode på fra 20 minutter til 24 timer per dag, fortrinnsvis over en periode på fra 20 minutter til 5 timer per dag eller over en periode på fra 4 timer til 12 timer per dag.

10

5. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor infusjonshastigheten er fra 0,4 til 1,5 mg/(kg kroppsvekt x h), fortrinnsvis fra 0,4 til 0,75 mg/(kg kroppsvekt x h).

15

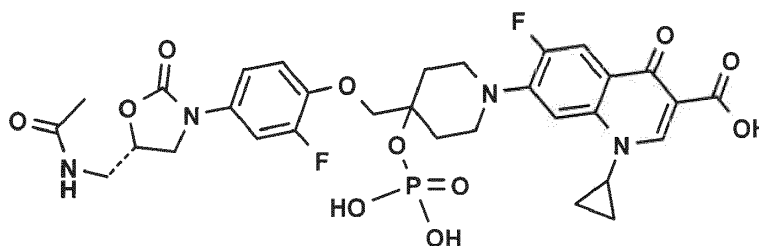
6. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor et annet antibiotikum enn en oksazolidinon-kinolon-hybrid blir administrert sammen med oksazolidinon-kinolon-hybriden.

20

7. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse i behandlingen av en bakteriell infeksjon, nevnte behandling omfatter administrering av oksazolidinon-kinolon-hybriden ved en infusjonshastighet på fra 0,4 til 3 mg/(kg kroppsvekt x h), hvor oksazolidinon-kinolon-hybriden er:

7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-fosfonooksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre:

25

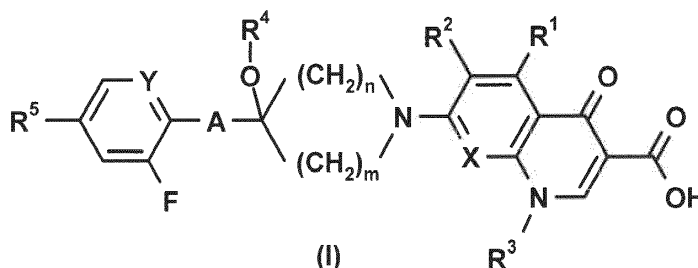


eller et salt derav, slik som f.eks. natriumsaltet av 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-fosfonooksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre.

30

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 og eventuelt bærere og/eller fortynningsmidler og/eller adjuvanser.

5 9. Forbindelse med formel (I)



hvor

A er en alkylengruppe, en alkenylengruppe, en alkynylengruppe, en heteroalkylengruppe, en sykloalkylengruppe, en heterosykloalkylengruppe, en arylengruppe eller en heteroarylggruppe alle av hvilke grupper kan være substituert med;

X er CR<sup>7</sup> eller N;

Y er CR<sup>6</sup> eller N;

n er 1, 2 eller 3;

m er 1, 2 eller 3;

R<sup>1</sup> er H, F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, en alkylgruppe eller en heteroalkylgruppe;

R<sup>2</sup> er H, F eller Cl;

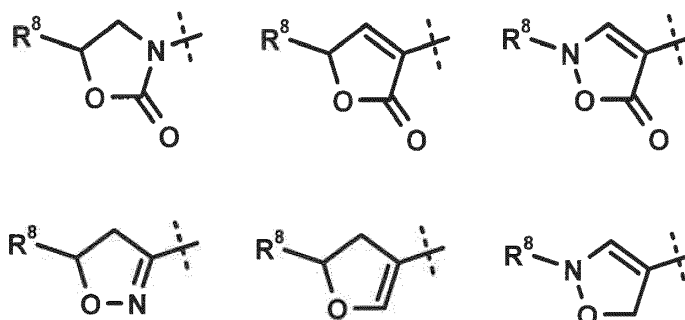
R<sup>3</sup> er H, en alkylgruppe, en alkenylgruppe, en alkynylgruppe, en heteroalkylgruppe, en sykloalkylgruppe, en heterosykloalkylgruppe, en alkylsykloalkylgruppe, en heteroalkylsykloalkylgruppe, en arylgruppe, en heteroarylgruppe, en alkylarylgruppe eller en heteroarylalkylgruppe; alle av hvilke grupper kan være substituert med ett, to eller flere halogenatomer eller aminogrupper;

R<sup>4</sup> er et hydrogenatom, en gruppe med formel PO<sub>3</sub>R<sup>9</sup><sub>2</sub> eller SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> eller en heteroalkylgruppe som bærer minst en OH-, NH<sub>2</sub>-, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>- , PO<sub>3</sub>R<sup>9</sup><sub>2</sub>- eller COOH-gruppe eller en ester av en naturlig forekommende aminosyre, hvor

gruppene R<sup>9</sup> uavhengig av hverandre er H, alkyl, sykloalkyl, aryl eller aralkyl og hvor R<sup>10</sup> er H, alkyl, sykloalkyl, aryl eller aralkyl;

R<sup>5</sup> er valgt fra følgende grupper:

5



$R^6$  er H, F, Cl eller OMe;

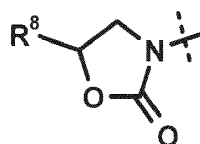
5  $R^7$  er H, F, Cl, OH,  $NH_2$ , en substituert eller usubstituert alkylgruppe eller en substituert eller usubstituert heteroalkylgruppe, eller

$R^3$  og  $R^7$  kan kobles via en alkyl-, en alkenyl- eller en heteroalkylengruppe eller være en del av en sykloalkyl- eller heterosykloalkylengruppe; i tilfelle  $R^3$  er ingen H og  $R^7$  er ingen H, F, OH,  $NH_2$  eller Cl; og

10  $R^8$  er en  $C_{1-6}$  alkyl-, en  $C_{1-6}$  heteroalkyl-, en heteroarylalkyl-, en heteroalkylaryl- eller en heteroalkylheteroarylgruppe, som alle eventuelt kan være substituert; eller et farmakologisk akseptabelt salt, solvat, hydrat eller formulering derav, for anvendelse i parenteral (spesielt intravenøs) behandling eller profylakse av tarmsykdommer forårsaket av Grampositive bakterier.

15

10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvor  $R^1$  er H,  $R^2$  er F eller H og  $R^3$  er en syklopropylgruppe, og hvor X er CH, N eller C-OMe, og hvor m er 2, og hvor  $R^4$  er et hydrogenatom eller en gruppe med formel  $PO_3H_2$ , og hvori  $R^5$  har følgende struktur:



20 og

hvor  $R^8$  er en gruppe med formelen  $-CH_2NHCOCH=CH$  Aryl,  $-CH_2OH$  Heteroaryl,  $-CH_2NHCO_2Me$ ,  $-CH_2NHCOOMe$ ,  $-CH_2NHCOMe$ ,  $-CH_2NHCS_2Me$ ,  $-CH_2NHCSMe$ ,  $-CH_2NHCSNH_2$ ,  $-CH_2NHCSOMe$ ,  $-CH_2OH$  eller  $-NHCOMe$ , og hvor Y er CH, og hvor A er en gruppe med formel  $-OCH_2-$ .

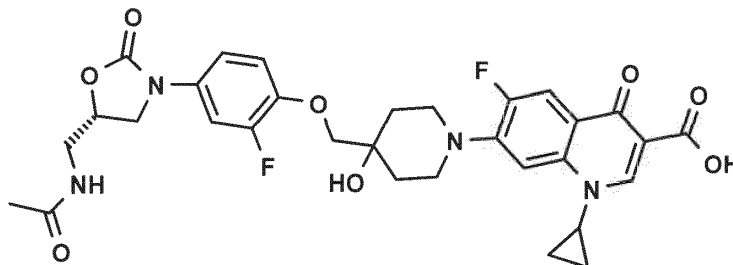
25

11. Mono-, di- eller trinatriumsalt av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 10, eller blandinger derav, spesielt et mono-, di- eller trinatriumsalt av en forbindelse med formel (I), hvor  $R^4$  er  $OPO_3H_2$  eller blandinger derav for anvendelse i parenteral (spesielt intravenøs) behandling eller profylakse av tarmsykdommer forårsaket av Grampositive bakterier.

30

12. Forbindelse ifølge krav 9 valgt fra følgende forbindelser:

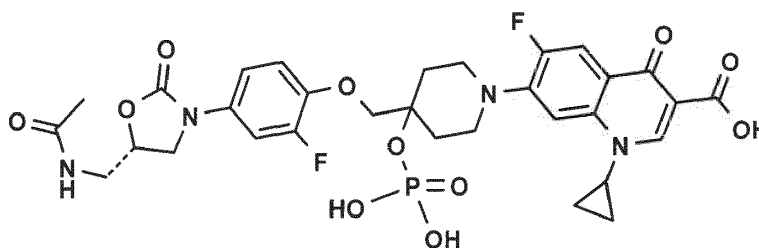
7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre:



5

og

7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-fosfonooksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre:



10

eller et salt derav, slik som f.eks. natriumsaltet av 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetylamino-metyl)-2-okso-oksazolidin-3-yl]-2-fluor-fenoksymetyl}-4-fosfonooksy-piperidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karboksylysyre for anvendelse ved parenteral (spesielt intravenøs) behandling eller profylakse av tarmsykdommer forårsaket av Grampositive bakterier.

15

13. Farmasøytiske sammensetninger inneholdende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12 og eventuelt bærere og/eller adjuvanser og/eller fortynningsmidler for anvendelse i den parenterale (spesielt intravenøse) behandlingen eller profylaksen av tarmsykdommer forårsaket av Gra-positive bakterier.

20

14. Forbindelse til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12 eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 13 for anvendelse i den parenterale (spesielt intravenøse) behandlingen eller profylaksen av en sykdom forårsaket av *Clostridium difficile*.

25

15. Oksazolidinon-kinolon-hybrid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den bakterielle infeksjonen er forårsaket av *Clostridium difficile*.