



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3237406 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

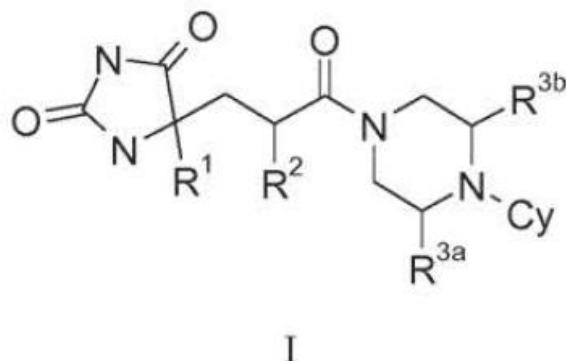
(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.06
(86)	European Application Nr.	15813831.3
(86)	European Filing Date	2015.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.01
(30)	Priority	2014.12.22, EP, 14307129
(84)	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
	Designated Validation States:	MA MD
(73)	Proprietor	Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, Belgia Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, Frankrike
(72)	Inventor	BREBION, Franck, Laurent, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike ALVEY, Luke, Jonathan, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike AMANTINI, David, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike DEPREZ, Pierre, Marc, Marie, Joseph, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike GOSMINI, Romain, Luc, Marie, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike JARY, Helène, Marie, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike PEIXOTO, Christophe, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike VARIN, Marie, Laurence, Claire, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, Frankrike DE CEUNINCK, Frédéric, André, 4 Impasse Morlet, 75011 Paris, Frankrike POP-BOTEZ, Iuliana, Ecaterina, 53 Rue Anatole France, 78800 Houilles, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	5-[(PIPERAZIN-1-YL)-3-OXO-PROPYL]-IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES AS ADAMTS INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/066151

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/>

Krav

1. Forbindelse ifølge formel I:



5 hvor

R¹ er:

- H,
- C₁₋₄-alkyl eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁴-grupper,
- C₃₋₇-monocyklisk cykloalkyl eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁴-grupper,
- 4-7-leddet monocyklisk heterocykloalkyl omfattende 1 til 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte C₁₋₄-alkyl, -C(=O)C₁₋₄-alkyl, eller - C(=O)OC₁₋₄-alkyl,
- fenyl eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁵-grupper,
- fenyl kondensert til en 5-6-leddet monocyklisk heterocykloalkyl omfattende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvilken heterocykloalkyl er eventuelt substituert med en eller flere =O,
- 5-6-leddet monocyklisk heteroaryl omfattende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁵-grupper;

25 R² er uavhengig valgt fra:

- H,

- OH,
- C₁₋₄-alkoksy og
- C₁₋₄-alkyl eventuelt substituert med en av

- 5
- o OH,
 - o -CN,
 - o C₁₋₄-alkoksy eventuelt substituert med en fenyl, og
 - o 5-6-leddet monocyklisk heteroaryl omfattende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eventuelt substituert
- 10 med en eller flere uavhengig utvalgte C₁₋₄-alkyl;

hver R^{3a}, og R^{3b} er uavhengig valgt fra:

- H, og
- C₁₋₄-alkyl;

Cy er

- 15
- 6-10-leddet monocyklisk eller kondensert bicyklisk aryl eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁶-grupper,
 - 5-10-leddet monocyklisk eller kondensert bicyklisk heteroaryl omfattende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eventuelt substituert med en eller flere uavhengig utvalgte R⁶-grupper;

20 R⁴ er

- halogen,
 - OH,
 - CN,
 - C₁₋₄-alkyl,
- 25
- C₁₋₄-alkoksy eventuelt substituert med C₁₋₄-alkoksy, eller fenyl,
 - C₁₋₄-tioalkoksy,
 - 4-7-leddet monocyklisk heterocykloalkyl omfattende et eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, eventuelt substituert med en eller flere halogen, eller
- 30
- -C(=O)OC₁₋₄-alkyl,
 - fenyl,
 - -S(=O)₂C₁₋₄-alkyl

- 5
- $-C(=O)OR^{7a}$
 - $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$
 - $-NHC(=O)OR^{7d}$
 - $-NHC(=O)R^{7e}$
 - $-NR^{8a}R^{8b};$

hver R^5 er

- 10
- halogen,
 - OH,
 - -CN,
 - C_{1-4} -alkyl eventuelt substituert med et eller flere uavhengig valgt halogen, $-NR^{9a}R^{9b}$,
 - eller $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$,
 - C_{1-4} -alkoksy eventuelt substituert med $-NR^{9e}R^{9f}$, eller
 - $-S(=O)_2C_{1-4}$ -alkyl;

15 hver R^6 er

- 20
- halogen,
 - -CN,
 - $-NO_2$,
 - 5-10-leddet monocyklisk eller kondensert bicyklisk heteroaryl omfattende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eventuelt substituert med en eller flere uavhengig valgt halogen, C_{1-4} -alkyl, eller C_{1-4} -alkoksy, eller
 - $-NR^{9g}R^{9h};$

hver R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} eller R^{7e} er

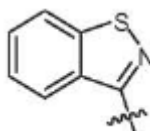
- 25
- H, eller
 - C_{1-4} -alkyl eventuelt substituert med OH, eller C_{1-4} -alkoksy;

hver R^{8a} , eller R^{8b} er uavhengig valgt fra

- H, og
- C_{1-4} -alkyl eventuelt substituert med OH, C_{1-4} -alkoksy eller fenyl;

hver R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} og R^{9h} er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat eller et farmasøytisk akseptabelt salt av et solvat derav; forutsatt at:

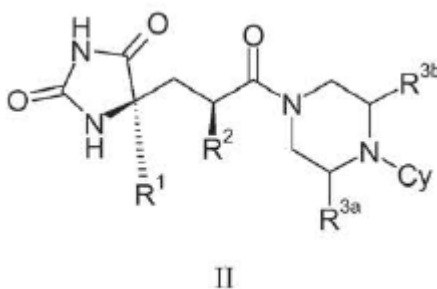
- R^1 og R^2 er ikke samtidig H, og
- når R^1 er Me, og R^2 er H, så er Cy ikke



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et solvat eller saltet av solvat derav.

10

2. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvor forbindelsen er ifølge formel II:



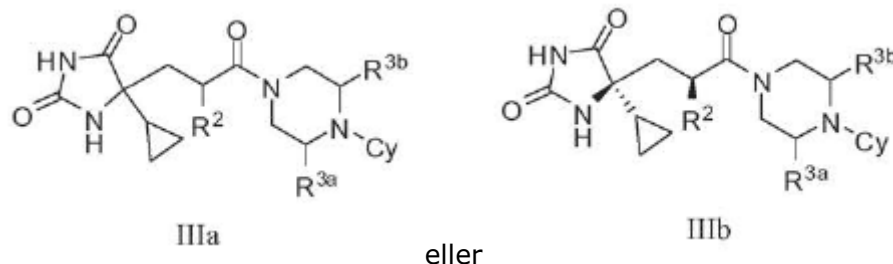
15 hvor R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} og Cy er som definert ovenfor.

3. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 eller 2, hvor R^1 er H.

4. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 eller 2, hvor R^1 er C_{1-4} -alkyl.

5. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 eller 2, hvor R^1 er C_{3-7} -monocyklisk cykloalkyl.

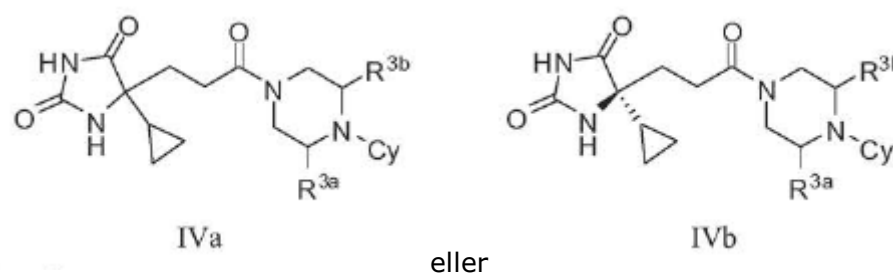
25 6. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1, hvor forbindelsen har formel IIIa eller IIIb:



hvor R^2 , R^{3a} , R^{3b} og Cy er som definert i krav 1.

7. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor R^2 er C_{1-4} -alkyl.

8. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel IVa eller IVb:



hvor R^{3a} , R^{3b} og Cy er som definert i krav 1.

9. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor hver R^{3a} og R^{3b} er uavhengig valgt fra H og CH_3 .

10. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor Cy er 6-10-leddet aryl, substituert med en eller flere uavhengig valgte R^6 -grupper.

11. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor Cy er fenyl, substituert med en eller flere uavhengig valgte R^6 -grupper.

25

12. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 10 eller 11, hvor hver R^6 er F, Cl, CN, $-CH_3$ eller NO_2 .

13. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra
- 5-[3-[(3S)-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-cyklopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
- 5 5-[3-[(3S)-4-(3-klor-5-fluor-fenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-cyklopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
- (5S)-5-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diklorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
- (5S)-5-cyklopropyl-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-
- 10 metyl-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[(3S)-4-(4-klorphenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-cyklopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[4-(3,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(metoksymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
- 15 5-[2-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-karbonyl]butyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
- (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-klor-4-fluorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl)-2-metyl-3-okso-propyl)-5-(metoksymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[4-(3-klorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-cyklopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
- 20 5-[3-[4-(3-klor-2-metyl-fenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-cyklopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
- tert-butyl-N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-2,5-diokso-imidazolidin-4-yl]etyl]karbamat,
- (5S)-5-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diklorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-
- 25 oksopropyl]imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[(3S)-4-(3-klor-4-fluor-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
- 5-cyklopropyl-5-[3-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
- 30 (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-klor-4-fluor-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
- 5-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pyrazol-4-yl)fenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
- 5-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-
- 35 oksopropyl]imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-yl]-2-(hydroksymetyl)-3-okso-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
- 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-

(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[(3S)-4-(3-klorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[(3S)-4-(4-klor-3,5-difluor-fenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
 5-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diklorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(2-metylsulfonyletyl)imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
 (5S)-cyklopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[4-(4-kloro-3,5-difluor-fenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(metoksymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
 5-cyklopropyl-5-[3-[4-(5-fluor-2-metyl-fenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
 5-[3-[4-(3,5-diklorfenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-okso-propyl]-5-(metoksymetyl)imidazolidin-2,4-dion, og
 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diklorphenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-okso-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, omfattende et ytterligere terapeutisk middel.

16. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 eller 15 for anvendelse i medisin.

17. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14 eller 15 for anvendelse ved profylakse og/eller behandling av inflammatoriske tilstander

og/eller sykdommer som involverer nedbrytning av brusk og/eller forstyrrelse av brusk homeostase.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, hvor det ytterligere
- 5 terapeutiske middel er et middel for profylakse og/eller behandling av inflammatoriske tilstander og/eller sykdommer som involverer nedbrytning av brusk og/eller forstyrrelse av brusk homeostase.