



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3316969 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>A61P 31/06 (2006.01)</i>	<i>C07D 403/12 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/429 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/437 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/438 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/10 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/519 (2006.01)</i>	<i>C07D 513/04 (2006.01)</i>
<i>A61P 31/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 519/00 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/12 (2006.01)</i>	

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.02
(86)	European Application Nr.	16734637.8
(86)	European Filing Date	2016.07.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.09
(30)	Priority	2015.07.02, EP, 15174936, 2016.06.16, EP, 16174713, 2016.06.16, EP, 16174718
(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	Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Barnahely Ringaskiddy, Co Cork, Ireland
(72)	Inventor	GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges, c/o Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, Frankrike MOTTE, Magali, Madeleine, Simone, c/o Janssen-Cilag 1 Rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9, Frankrike RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia TAHRI, Abdellah, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **ANTIBACTERIAL COMPOUNDS**

(56) References

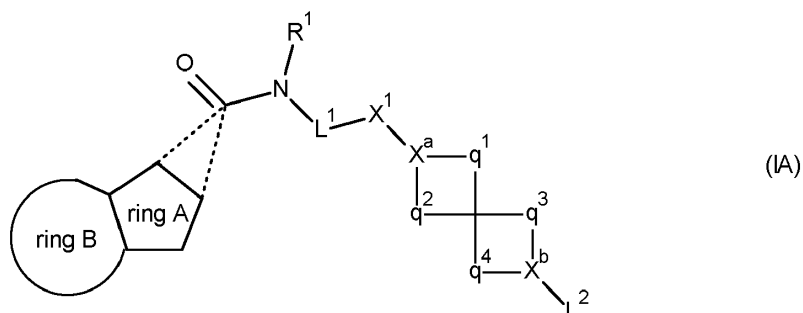
Cited:

WO-A1-2013/127269, WO-A2-2015/014993 ROHIT TIWARI ET AL: "Design and Syntheses of Anti-Tuberculosis Agents Inspired by BTZ043 Using a Scaffold Simplification Strategy", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 5, 8 May 2014 (2014-05-08), pages 587-591, XP055220759, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml500039g

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 på formelen (IA) til bruk i behandling av tuberkulose

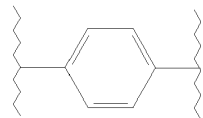


- 5 der
 R^1 står for hydrogen;
 L^1 står for $-CH_2-$;
 X^1 står for en eventuell aromatisk fenylene- eller naftylene-linkergruppe (der linkergruppen selv eventuelt kan være substituert av én eller flere substituerter valgt blant fluor, $-OH$, $-OC_{1-6}$ -alkyl og C_{1-6} -alkyl, der de siste to alkylgrupperingene selv eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer);
 X^a står for $C(H)$ eller N ;
 X^b står for $C(H)$, N , O (der i så fall L^2 ikke er til stede) eller $C=O$ (der i så fall L^2 heller ikke er til stede);
15 q^1 står for $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ eller «-»;
 q^2 står for $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;
 q^3 står for $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;
 q^4 står for $-CH_2-$ eller $-CH_2-CH_2-$;
når X^b står for O eller $C=O$, er L^2 ikke til stede;
20 når X^b står for $C(H)$ eller N , kan L^2 stå for hydrogen, halogen, $-OR^f$, $-C(O)-R^g$, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert av én eller flere halogen, f.eks. fluoratomer) eller en aromatisk gruppe (som eventuelt er substituert av én eller flere substituerter valgt blant halogen, C_{1-6} -alkyl (som selv eventuelt er substituert av én eller flere substituerter valgt blant fluor, $-CF_3$ og/eller $-SF_5$), $-OC_{1-6}$ -alkyl (som selv eventuelt er substituert av én eller flere fluoratomer), $-O$ -fenyl (som selv eventuelt er substituert av halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -fluoralkyl og/eller $-OC_{1-6}$ -alkyl) eller $-SF_5$); eller, når det er bundet til nitrogen, dvs. når X^b er N , står L^2 for $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alkyl som eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer);
25 R^f står for hydrogen, C_{1-6} -alkyl (som eventuelt er substituert av én eller flere fluor) eller en aromatisk gruppe (som selv eventuelt er substituert av én eller flere substituerter valgt blant halogen, C_{1-6} -alkyl og $-OC_{1-6}$ -alkyl, der de siste to alkylgrupperingene selv eventuelt kan være substituert av ett eller flere fluoratomer);
30

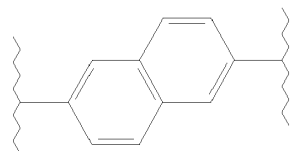
- R^9 står for hydrogen eller C_{1-6} -alkyl (som eventuelt er substituert av én eller flere substituenten valgt blant fluor eller $-OC_{1-3}$ -alkyl, der den siste grupperingen også eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer) eller en aromatisk gruppe (som eventuelt er substituert av én eller flere substituenten valgt blant halogen, C_{1-6} -alkyl eller $-OC_{1-6}$ -alkyl);
- 5 ring A kan være bundet til den nødvendige amidgrupperingen (dvs. $-C(O)-N(R^1)$ -grupperingen) via en hvilken som helst av to mulige bindinger som er representert av de stiplede linjene, der bindingene er knyttet til ring A ved to ulike atomer (av den ringen); ring A er en 5-leddet aromatisk ring som inneholder minst ett heteroatom (som fortrinnsvis inneholder minst ett nitrogenatom);
- 10 ring B er en 5- eller 6-leddet ring som kan være aromatisk eller ikke-aromatisk, som eventuelt inneholder fra ett til fire heteroatomer (fortrinnsvis valgt blant nitrogen, oksygen og svovel);
- enten ring A og/eller ring B eventuelt kan være substituert av én eller flere substituenten valgt blant: halogen, C_{1-6} -alkyl (som eventuelt er substituert av én eller flere halogen, f.eks. fluoratomer) og/eller $-OC_{1-6}$ -alkyl (som selv eventuelt er substituert av én eller flere fluoratomer),
- 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

2. Forbindelse til bruk ifølge krav 1, der X^1 står for:

20



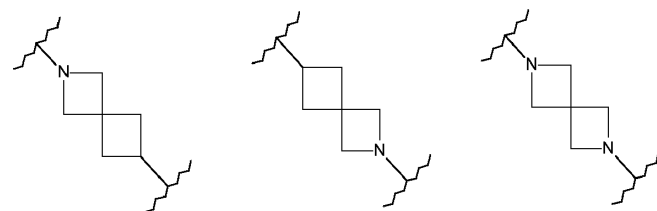
eller

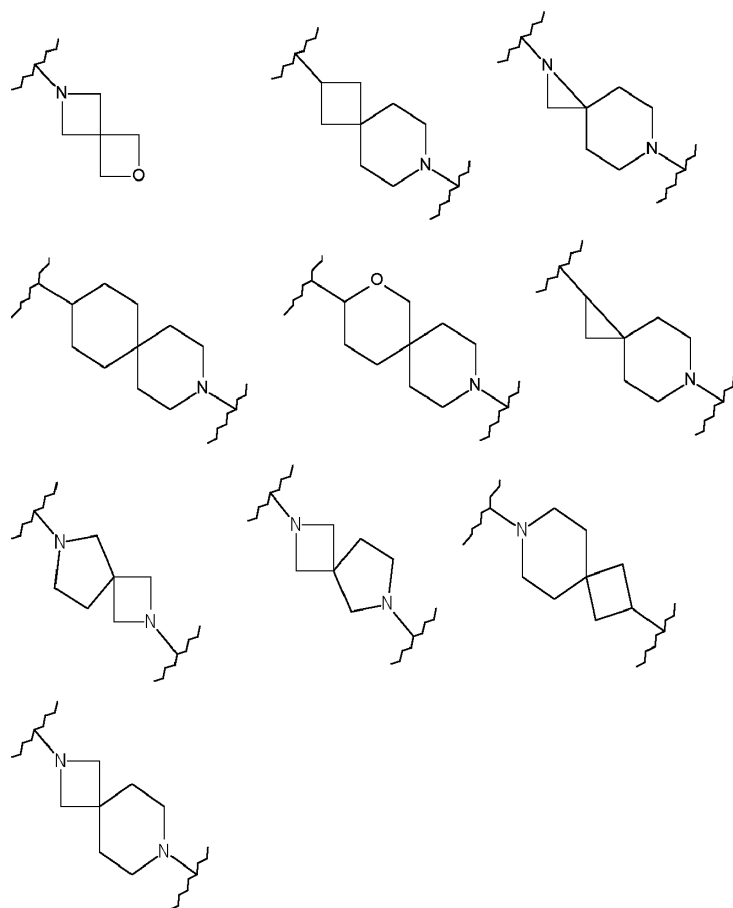


der slike linkergrupper eventuelt er substituert av én eller flere substituenten valgt blant fluor, CH_3 , CF_3 , $-OCH_3$ og $-OCF_3$.

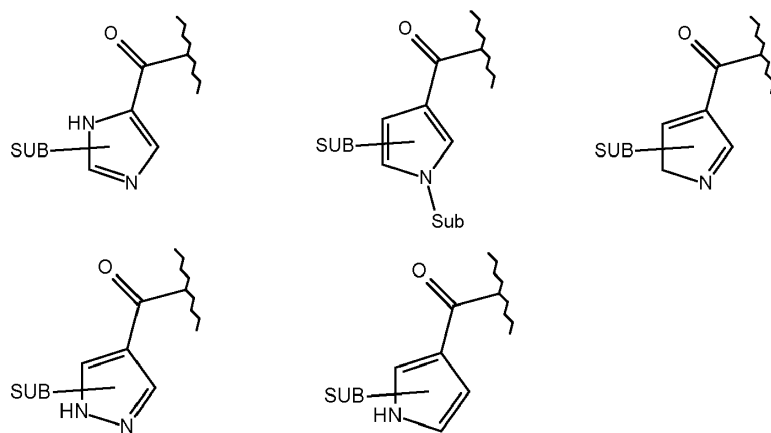
25

3. Forbindelse til bruk ifølge krav 1 eller krav 2, der den spiro-sykliske grupperingen, dvs. den kombinerte X^a - og X^b -holdige ringen er representert som følger:





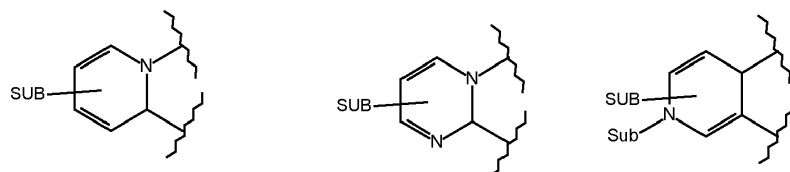
4. Forbindelse til bruk ifølge et av de foregående kravene, der:
ring A er representert som følger:

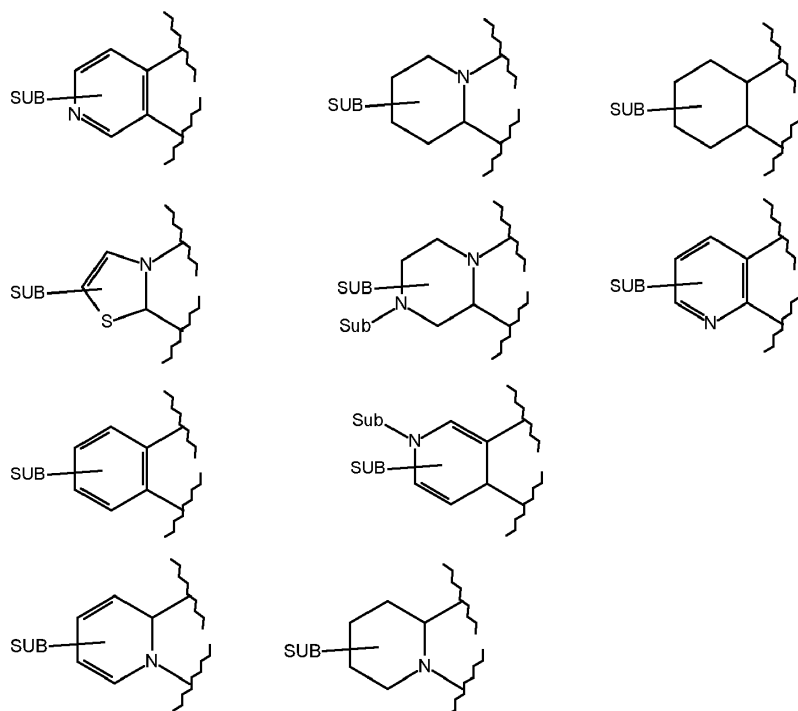


5

; og/eller

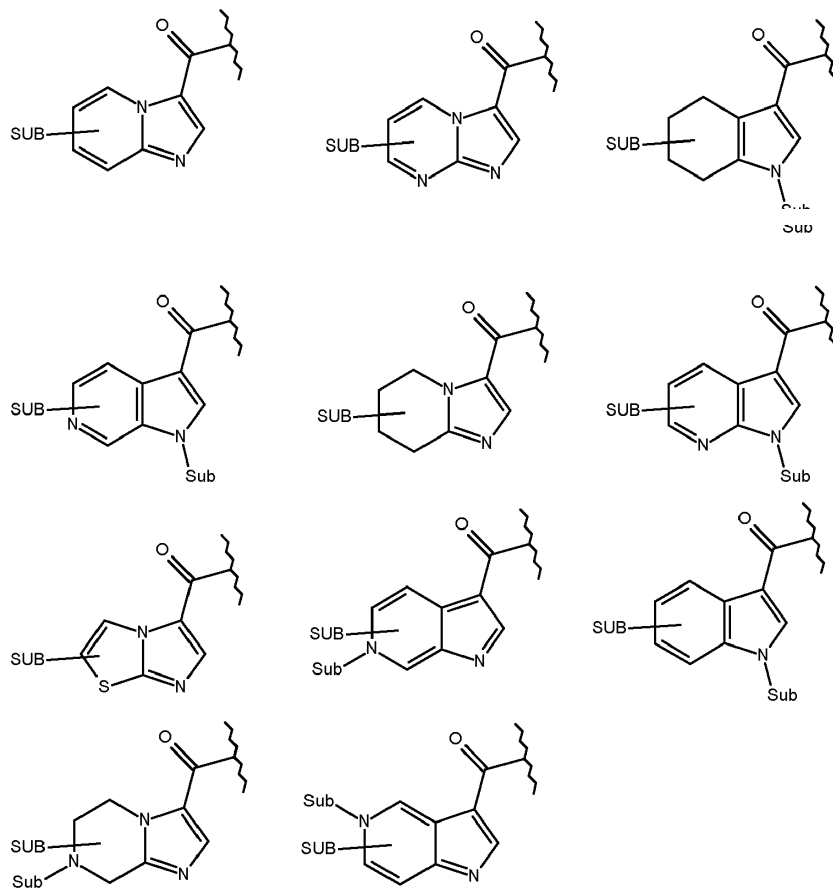
ring B er representert som følger:

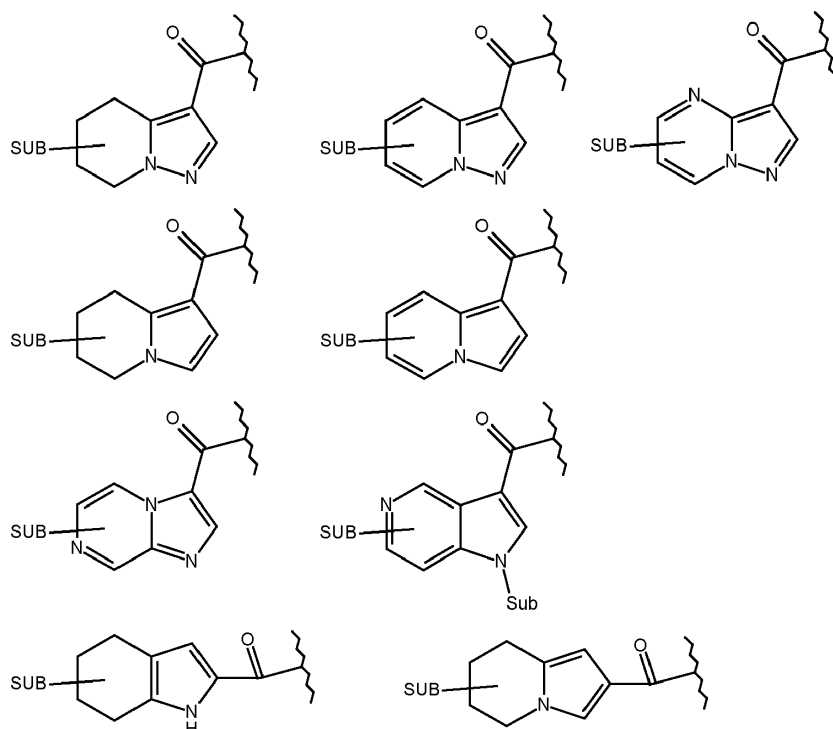




der «SUB» og «Sub» står for én eller flere mulige substituerter på det aktuelle atomet (f.eks. karbon- eller nitrogenatom).

- 5 5. Forbindelse til bruk ifølge et av de foregående kravene, der de kombinerte ringsystemene, dvs. ring A og ring B er representert som følger:





der «SUB» står for én eller flere mulige substituenten på bisyklusen (dvs. på ring A og/eller på ring B) og «Sub» står for en mulig opsjonell substituent på bisyklusens N-atom (usubstituert i denne sammenhengen vil si «NH»).

5

6. Forbindelse til bruk ifølge et av de foregående kravene, der:

minst én av X^a og X^b står for N og den andre står for C(H), N eller (i tilfellet X^b) O; og/eller hverken X^a eller X^b står for C(H).

10 7. Forbindelse til bruk ifølge et av de foregående kravene, der L^2 står for hydrogen, halogen, $-OR^f$, $-C(O)R^g$, eller en aromatisk gruppe (som eventuelt er substituert av én eller to substituenten valgt blant $-OC_{1-6}$ -alkyl (som selv eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer) eller $-SF_5$, eller alternativt av halogen).

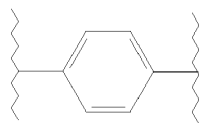
15 8. Forbindelse til bruk ifølge krav 7, der R^f står for C_{1-6} -alkyl eller en arylgruppe som eventuelt er substituert av C_{1-3} -alkyl (som selv eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer, slik at det dannes f.eks. en $-CF_3$ -gruppe) og/eller R^g står for C_{1-3} -alkyl (som eventuelt er substituert av fluor) eller fenyl.

20 9. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1–6, der, når X^b er N og L^2 står for $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, står det for $-S(O)_2CF_3$.

10. Forbindelse på formelen (IA) ifølge krav 1, men der:

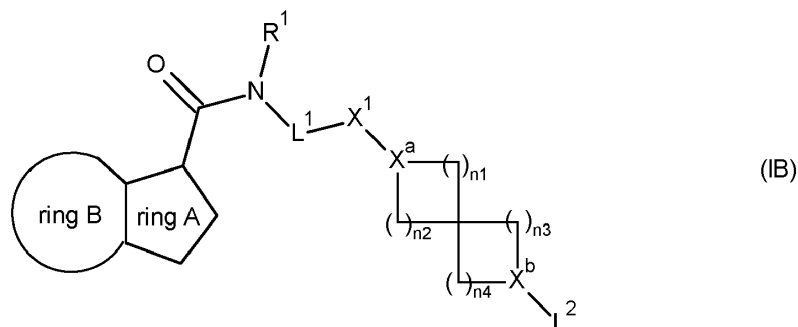
L^1 står for $-CH_2-$;

X^1 ikke er til stede, eller X^1 står for en karbocyklisk aromatisk linkergruppe;
 når X^1 står for en karbocyklisk linkergruppe, står det for fenylene (f.eks. et 1,4-fenylene),
 for eksempel:



- 5 minst én av X^a og X^b står for N, og den andre står for $C(R^c)$, N eller (i tilfellet X^b) O;
 den X^a - og X^b -holdige spiro-sykliske 3- til 6-leddede ringen er bundet til en 4- til 6-leddet
 ring;
 i ett aspekt står L^2 for en aromatisk gruppe (slik det er definert her) som eventuelt er
 substituert slik det er definert her, og/eller i et annet aspekt står L^2 for $-OR^f$ der R^f står for
 10 en arylgruppe (slik det er definert her) som eventuelt er substituert slik det er definert
 her;
 når L^2 står for en (eventuelt substituert) aromatisk gruppe, kan den være fenyl eller en 5-
 eller 6-leddet heterosyklisk gruppe (som f.eks. inneholder minst ett nitrogenatom, slik at
 den danner en pyridyl-, tiazolyl- eller triazolylring; i en hovedutførelsesform er den
 15 heterosykliske gruppen et pyridyl), der de eventuelle substituentene er slik det er definert
 her;
 eventuelle substituenten på aromatiske L^2 -grupper er valgt blant halogen, C_{1-6} -alkyl, $-CF_3$,
 $-OC_{1-6}$ -alkyl og $-OCF_3$;
 når R^f står for en arylgruppe, er det fortrinnsvis fenyl som eventuelt er substituert av C_{1-}
 20 $_3$ -alkyl, som selv eventuelt er substituert av fluor);
 ring A og ring B sammen står for en 8- eller 9-leddet bisyklisk ring (ring A er en 5-leddet
 ring og ring B kan være en 5- eller 6-leddet ring, der begge ringer fortrinnsvis er
 aromatiske) som inneholder minst ett nitrogenatom (og i en hovedutførelsesform minst
 ett nitrogenatom som er felles for begge ringer);
 25 eventuelle substituenten på ring A og ring B er halogen, C_{1-3} -alkyl og $-OC_{1-3}$ -alkyl,
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

11. Forbindelse på formelen (IB) som vist nedenfor:



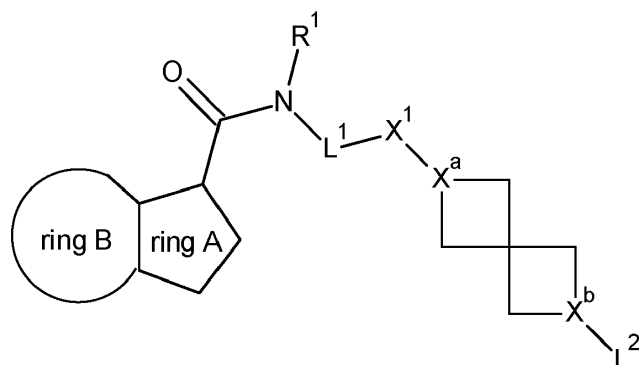
30 der

heltallene er ifølge et av kravene 1–10, og der:

n_1 , n_2 , n_3 og n_4 uavhengig står for 1;

minst én av X^a og X^b står for N og den andre står for CH eller N;

- 5 12. Forbindelse ifølge krav 11, på den følgende formelen:

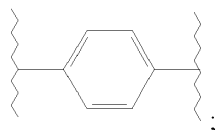


der

R^1 står for hydrogen;

L^1 står for $-CH_2-$;

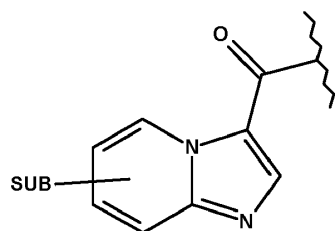
- 10 X^1 står for en karbosyklisk aromatisk linkergruppe som er:
et 1,4-fenylene:



minst én av X^a og X^b står for N og den andre står for CH eller N;

L^2 står for $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alkyl som eventuelt er substituert av ett eller flere fluoratomer;

- 15 de kombinerte ringsystemene, dvs. ring A og ring B er representert som følger:

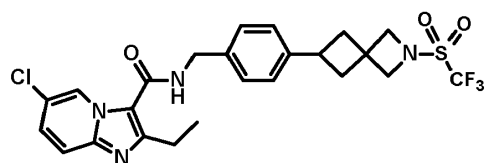


og «SUB» står for eventuelle substituenten på ring A og ring B og er halogen, C_{1-3} -alkyl og $-OC_{1-3}$ -alkyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

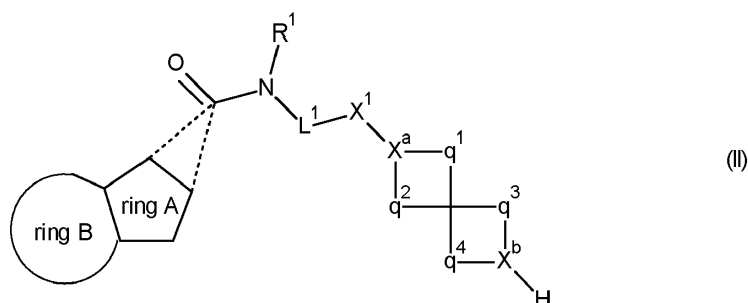
20

13. Forbindelse:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

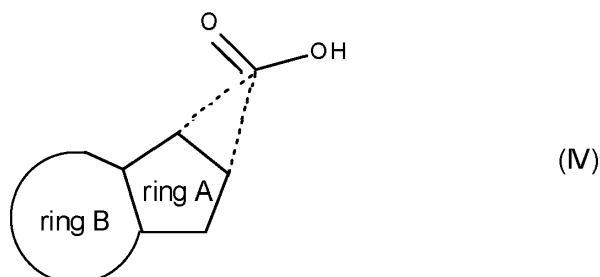
14. Forbindelse ifølge et av kravene 10 til 13 til bruk som legemiddel.
15. Legemiddelsammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og, som virkestoff, en terapeutisk effektiv mengde av forbindelse ifølge et av kravene 10–13.
16. Forbindelse ifølge et av kravene 10–13 til bruk i behandling av tuberkulose.
17. Bruk av forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13 til framstilling av legemiddel for å behandle tuberkulose.
18. Kombinasjon av (a) forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13, og (b) ett eller flere andre midler mot tuberkulose.
19. Produkt som inneholder (a) forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13, og (b) ett eller flere andre midler mot tuberkulose, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell bruk i behandling av tuberkulose.
20. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formelen (IA) ifølge krav 10, der framgangsmåten omfatter:
- (i) å reagere en forbindelse på formelen (II),



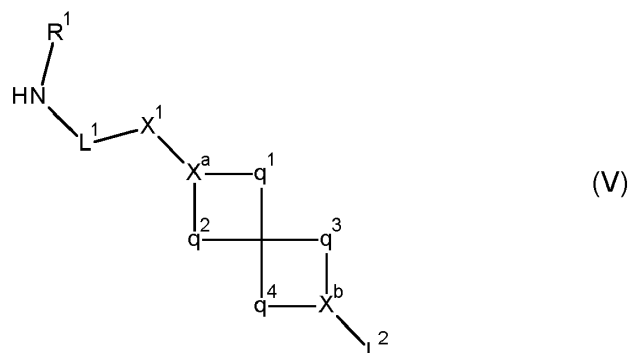
der heltallene er definert i krav 1, med en forbindelse på formelen (III),



- 25 der L^2 er som ifølge krav 1 (men der L^2 ikke er hydrogen, halogen eller bundet til O eller S), og LG^1 er en egnet avgangsgruppe;
- (ii) å reagere en forbindelse på formelen (IV),

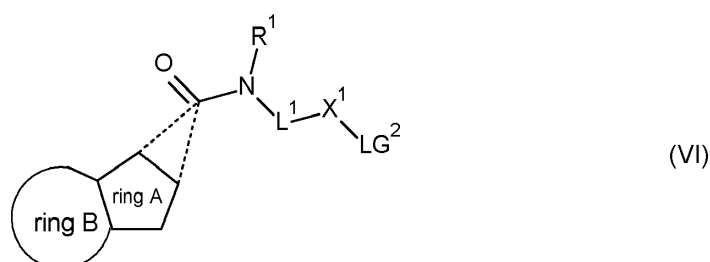


der heltallene er som ifølge krav 1, eller et egnet derivat av dette, så som et karboksylsyreesterderivat, med en forbindelse på formelen (V)

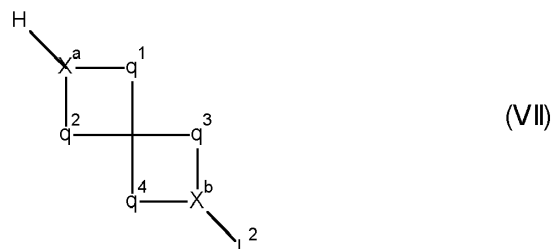


der heltallene er som definert her tidligere, under amidkopplingsreaksjonsforhold;

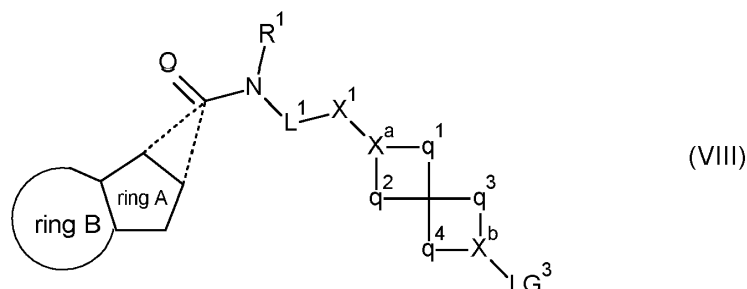
- 5 (iii) å kople en forbindelse på formelen (VI),



der heltallene er som ifølge krav 1, og LG² står for en egnet avgangsgruppe, med en forbindelse på formelen (VII),



- 10 der heltallene er som ifølge krav 1;
(iv) å kople en forbindelse på formelen (VIII),



der heltallene er som ifølge krav 1, og LG³ står for en egnet avgangsgruppe slik det er beskrevet ovenfor i forhold til LG² (og kan spesielt stå for klor, brom eller jod), med en

- 15 forbindelse på formelen (IX),



der L^2 er som ifølge krav 1 (men der L^2 ikke er hydrogen, halogen eller bundet til O eller S), og LG^4 er en egnet gruppe.