



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3363790 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

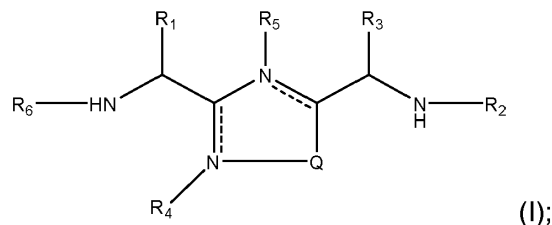
(45)	Translation Published	2020.06.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	18162983.3
(86)	European Filing Date	2014.09.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.22
(30)	Priority	2013.09.06, IN, 4011CH2013
(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
(62)	Divided application	EP3041827, 2014.09.05
(73)	Proprietor	Aurigene Discovery Technologies Limited, 39-40 KIADB Industrial Area Electronic City Phase-II Hosur Road, Bangalore, Karnataka 560100, India
(72)	Inventor	SASIKUMAR, Pottayil Govindan Nair, 5 Deccan PalmsAnanth Nagar Phase IIElectronic City Post, 560100 Bangalore, India RAMACHANDRA, Muralidhara, V173 Adarsh Palm RetreatOuter Ring RoadBellandur Post, 560103 Bangalore, India NAREMADDEPALLI, Seetharamaiah Setty Sudarshan, No.220, SY NO. 34/1Ramanjini Fort House ApartmentTata Nagar, Kodigehalli, Bangalore 560092Karnataka, India
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	1,2,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES AS IMMUNOMODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/168944 SUSSAN K. ARDESTANI, FATEMAH POORRAJAB, SEPIDEH RAZMI, ALIREZA FOROUMADI, SOHEILA AJDARY, BEHNAZ GHAREGOZLOU ET AL.: "Cell death features induced in Leishmania major by 1, 3, 4-thiadiazole derivatives", EXPERIMENTAL PARASITOLOGY, vol. 132, 14 August 2012 (2012-08-14), pages 116-122, XP002732914,

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) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme for anvendelse i behandling av kreft:



5 hvori

Q er S eller O;

R₁ representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr, valgfritt substituert med alkyl eller acyl;

R₂ er hydrogen eller -CO-Aaa;

10 Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori en C-terminus av samme er en fri terminus, er aminert eller er forestret;

R₃ representerer en sidekjede av en aminosyrerest valgt fra Asn, Asp, Gln, og Glu;

----- er en valgfri binding;

R₄ og R₅ er uavhengig hydrogen eller er fraværende;

15 R₆ er hydrogen, alkyl eller acyl.

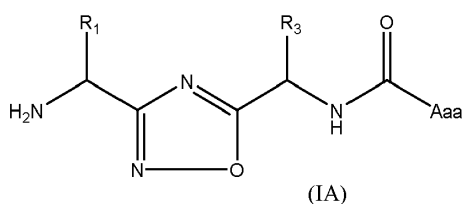
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Q er O.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R₆ er H.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R₆ er -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)(CH₂)₂CH₃, -C(O)(CH₂)₃CH₃, -C(O)(CH₂)₄CH₃ eller -C(O)(CH₂)₅CH₃.

20 5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R₂ er -CO-Aaa.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er en forbindelse med formel (IA):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; hvori

R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr, valgfritt substituert med alkyl eller acyl;

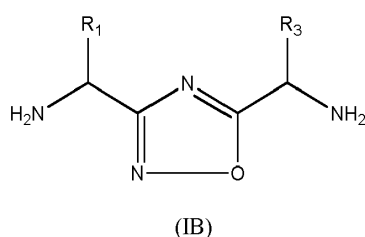
R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest valgt fra Asn, Asp, Gln, og Glu; og

Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus av samme er en fri terminus, er aminert eller er forestret.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvori

Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus er en fri terminus.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er en forbindelse med formel (IB):



10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; hvori

R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr, valgfritt substituert med alkyl eller acyl; og

R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest valgt fra Asn, Asp, Gln, og Glu.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr.

15 10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_1 er substituert med C_{1-5} alkyl.

11. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Asn eller Glu.

12. Forbindelse ifølge krav 1, hvori:

R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr;

R_2 er -CO-Aaa;

20 Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus er en fri terminus; og

R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Asn eller Glu.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser.

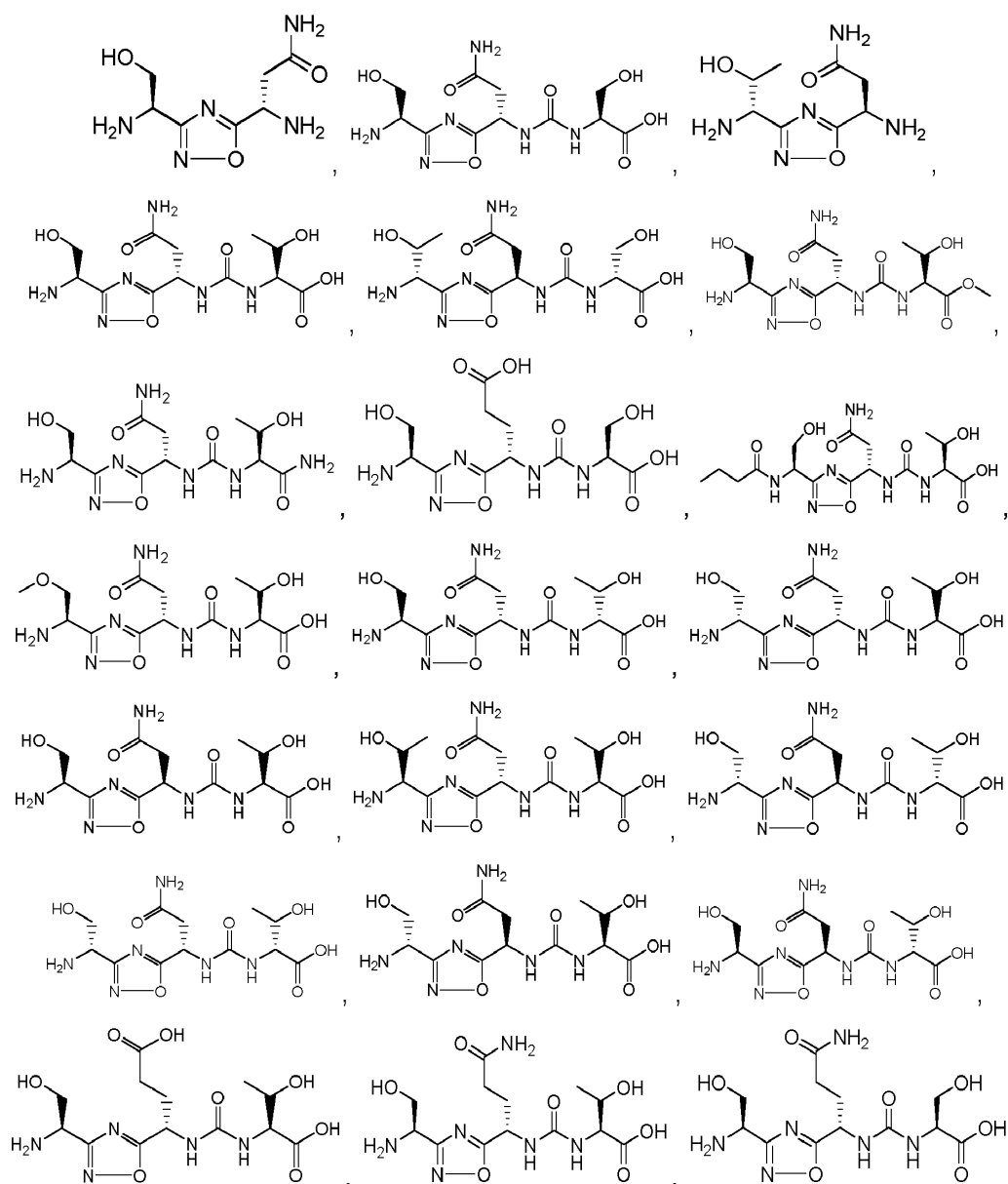
14. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_1 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Thr.

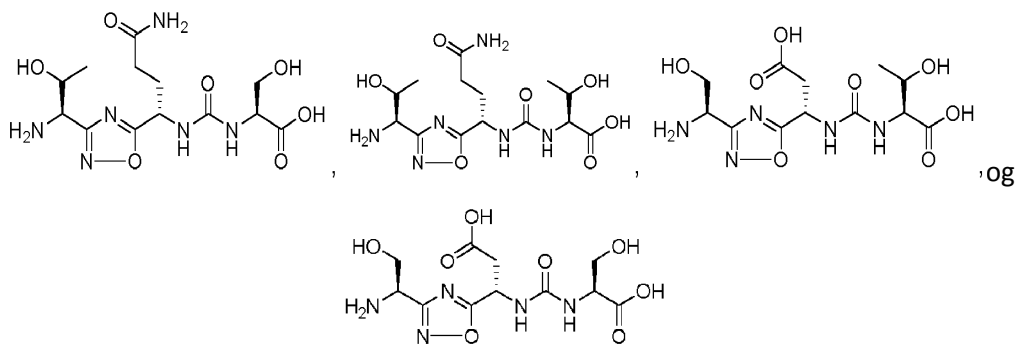
15. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Aaa er Ser.

25 16. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Aaa er Thr.

17. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Asn.
18. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Asp.
19. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_3 representerer en sidekjede av en aminosyrerest Gln.
20. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_3 representerer en sidekjede med en aminosyrerest Glu.
21. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_2 er H.
22. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra:

10

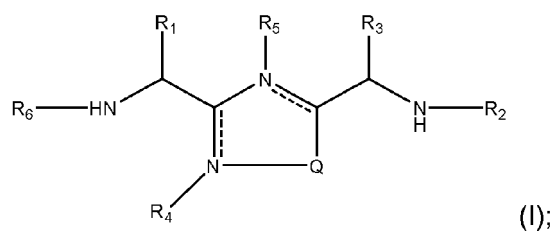




23. Forbindelse ifølge krav 1, hvori kreften er valgt fra brystkreft, tarmkreft, lungekreft, melanom, prostatakreft og nyrekreft.

24. Forbindelse ifølge krav 1, hvori kreften er valgt fra knokkelkreft, kreft i hodet eller nakken, pankreaskreft, hudkreft, kutan eller intraokulær ondartet melanom, karsinom i endometrium, karsinom i cervix, karsinom i vagina, karsinom i vulva, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom, kreft i spiserøret, kreft i tynntarmen, kreft i det endokrine system, kreft i skjoldbruskkjertelen, kreft i biskjoldbruskkjertelen, kreft binyrekjertelen, sarkom i bløtvev, kreft i urinrøret, kreft i penis, kronisk eller akutt leukemi inkludert akutt myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, faste tumorer fra barndommen, lymfocytisk lymfom, kreft i blæren, kreft i nyrene eller ureter, karsinom i nyrebekkenet, neoplasma i sentralnervesystemet (CNS), primær CNS lymfom, tumor-angiogenese, spinalaksetumor, hjernestamme-gliom, hypofyseadenom, Kaposis sarkom, epidermoid kreft, skjellet cellekreft, T-cellelymfom, miljøindusert kreft inkludert de som er indusert ved asbestose og kombinasjoner av nevnte kreftformer.

25. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme for anvendelse i behandling av en smittsom sykdom:



hvor

- Q er S eller O;

R₁ representerer en sidekjede av en aminosyrerest Ser eller Thr, valgfritt substituert med alkyl eller acyl;

R₂ er hydrogen eller -CO-Aaa;

Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori en C-terminus av samme er en fri terminus, er amidert eller forestret;

R₃ representerer en sidekjede av en aminosyrerest valgt fra Asn, Asp, Gln, og Glu;

----- er en valgfri binding;

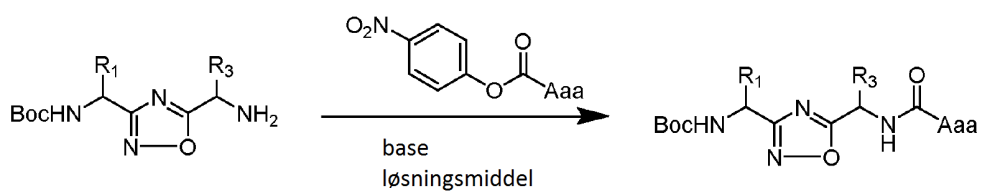
5 R₄ og R₅ er uavhengig hydrogen eller er fraværende;

R₆ er hydrogen, alkyl, eller acyl.

26. Forbindelse ifølge krav 25, hvori den smittsomme sykdommen er en smittsom bakteriesykdom, en smittsom virussykdom eller en smittsom soppsykdom.

27. Forbindelse ifølge krav 25, hvori den smittsomme sykdommen er valgt fra HIV, Influenza,
 10 Herpes, *Giardia*, *Malaria*, *Leishmania*, patogen infeksjon av viruset Hepatitt (A, B, & C), herpesvirus (for eksempel, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, og CMV, Epstein Barr virus), adenovirus, influensavirus, flavivirus, echovirus, rinovirus, coxsackievirus, cornovirus, respiratorisk syncytialvirus, kusmavirus, rotavirus, meslingvirus, røde hunder-virus, parvovirus, koppervirus, HTLV-virus, denguefebervirus, papillomavirus, molluskvirus, poliovirus, rabiesvirus, JC-virus og arboviralt
 15 encefalittvirus, patogen infeksjon av *chlamydia*-bakterier, rickettsial-bakterier, mycobakterier, stafylokokker, streptokokker, pneumonokokker, meningokokker og conokokker, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Legionella*, *Difteri*, *Salmonella*, Bacilli, bakterier fra kolera, tetanus, botulisme, miltbrann, pest, leptospirose og Lymes sykdom, patogen infeksjon av soppene *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*
 20 (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* og *Histoplasma capsulatum*, og patogen infeksjon av parasittene *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania*
 25 *donovani*, *Toxoplasma gondi* eller *Nippostrongylus brasiliensis*.

28. Framgangsmåte for framstilling av en forbindelse ifølge det følgende skjemaet:



hvor:

R_1 representerer en sidekjede av en aminosyre valgt fra Ser eller Thr, substituert med alkyl eller acyl;

Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus av samme er en fri terminus, er aminert eller er forestret, og hvori hydroksygruppen i sidekjeden av Thr eller Ser er substituert med alkyl, for eksempel, tertiært butyl;

R_3 representerer en sidekjede av en aminosyre valgt fra Asn, Asp, Gln, og Glu, substituert med alkyl eller aralkyl;

basen er trimetylamin; og

løsningsmidlet er tetrahydrofuran.

29. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus av samme er forestret.

30. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori R_1 representerer sidekjeden av en aminosyre Ser og Thr, substituert med alkyl.

31. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori R_3 representerer sidekjeden av en aminosyrerest valgt fra Asn og Gln, substituert med aralkyl, for eksempel, trityl.

32. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori R_3 representerer sidekjeden av en aminosyrerest valgt fra Asp og Glu, substituert med alkyl.

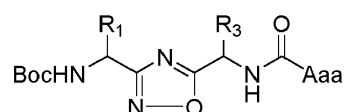
33. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori:

Aaa er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus av samme er forestret, og hvori hydroksygruppen i sidekjeden av Thr eller Ser er substituert med alkyl;

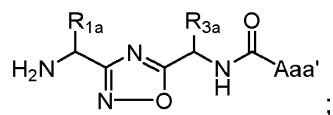
R_1 representerer en sidekjede av en aminosyre valgt fra Thr eller Ser, substituert med alkyl; og

R_3 representerer (a) sidekjeden av en aminosyrerest valgt fra Asn eller Gln, substituert med aralkyl, eller (b) en sidekjede av en aminosyre valgt fra Asp eller Glu, substituert med alkyl;

omfatter videre trinnet med å kontakte forbindelsen med formel



med en syre for å danne en forbindelse med formel



hvor

Aaa' er en aminosyrerest valgt fra Thr og Ser; hvori nevnte C-terminus av samme er en fri terminus, og hvori hydroksygruppen i sidekjeden av Thr eller Ser er substituert med alkyl;

5 R_{1a} representerer en sidekjede av en aminosyre valgt fra Ser og Thr; og

R_{3a} representerer sidekjeden av en aminosyrerest valgt fra Asn og Gln.