



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3668879 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.29
(86)	European Application Nr.	18752171.1
(86)	European Filing Date	2018.08.15
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.24
(30)	Priority	2017.08.16, EP, 17382569
(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
(73)	Proprietor	GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Storbritannia Bioversys AG, Hochbergerstrasse 60c, 4057 Basel, Sveits
(72)	Inventor	PORRAS DE FRANCISCO, Esther, Glaxo Smith Kline Parque Tecnologico de Madrid Calle Doctor Severo Ochoa Tres Cantos, 28760 Madrid, Spania REMUIÑAN-BLANCO, Modesto Jesús, Glaxo Smith Kline Parque Tecnologico de Madrid Calle Doctor Severo Ochoa Tres Cantos, 28760 Madrid, Spania BOUROTTE, Marilyne, 74 avenue du kemmel, 59840 Perenchies, Frankrike DEPREZ, Benoit, 19 rue des Célestines, 59000 Lille, Frankrike WILLAND, Nicolas, 8 rue de la Halle, 59000 Lille, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **NOVEL COMPOUNDS**

(56) References
Cited:

US-A1- 2006 094 767
WO-A1-2014/096369
Nicolas Blondiaux ET AL: "Reversion of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis by spiroisoxazoline SMART-420", Science, 17 March 2017 (2017-03-17), page 1206, XP055418790, Washington DOI: 10.1126/science.aag1006 Retrieved from the Internet:
URL:<http://science.sciencemag.org/content/sci/355/6330/1206.full.pdf> [retrieved on 2018-10-09]
TUMUL SRIVASTAVA ET AL: "Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents", ARKIVOC, vol. 2005, no. 2, 16 March 2005 (2005-03-16), pages 120-130, XP055418853, DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.209

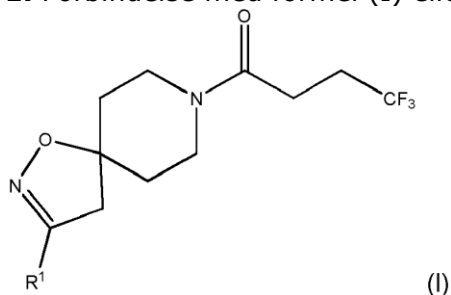
KAI LV ET AL: "Identification of Better Pharmacokinetic Benzothiazinone Derivatives as New Antitubercular Agents", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 6, 12 May 2017 (2017-05-12), pages 636-641, XP055418851, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmedchemlett.7b00106

SUBRAMANYAM J. TANTRY ET AL: "Whole cell screen based identification of spiropiperidines with potent antitubercular properties", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 16, August 2015 (2015-08), pages 3234-3245, XP055418844, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.087

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/>

[EP3668879]

1

Patentkrav**1.** Forbindelse med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:

5 hvori

R^1 er halogen; cyano; rettgrenet C_{1-6} -alkyl; forgrenet C_{3-4} -alkyl; rettgrenet C_{1-6} -alkoksy; forgrenet C_{3-4} -alkoksy; metyl substituert med ett eller flere fluor; etyl substituert med ett eller flere fluor; metoksy substituert med ett eller flere fluor; eller etoksy substituert med ett eller flere fluor.

10

2. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori R^1 er fluor, klor eller brom; cyano; rettgrenet C_{1-6} -alkyl; forgrenet C_{3-4} -alkyl; rettgrenet C_{1-6} -alkoksy; forgrenet C_{3-4} -alkoksy; metyl substituert med ett eller flere fluor; etyl substituert med ett eller flere fluor; metoksy substituert med ett eller flere fluor; eller etoksy substituert med ett eller flere fluor.

15

3. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, hvori R^1 er fluor, klor eller brom; cyano; rettgrenet C_{1-6} -alkyl; forgrenet C_{3-4} -alkyl; rettgrenet C_{1-6} -alkoksy; forgrenet C_{3-4} -alkoksy; mono-, di- eller trifluormetyl; mono-, di- eller trifluormetoksy; 2-fluoretyl; 2,2-difluoretyl; 2,2,2-trifluoretyl; 2-fluoretoksy, 2,2-difluoretoksy; eller 2,2,2-trifluoretoksy.

20

4. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R^1 er fluor, klor, brom, cyano, rettgrenet C_{1-6} -alkyl, forgrenet C_{3-4} -alkyl, rettgrenet C_{1-6} -alkoksy, forgrenet C_{3-4} -alkoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy, 2,2,2-trifluoretyl eller 2,2,2-trifluoretoksy.

25

[EP3668879]

2

5. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R^1 er fluor, klor, brom, cyano, rettgrenet C_{1-6} -alkyl, forgrenet C_{3-4} -alkyl, rettgrenet C_{1-6} -alkoksy, forgrenet C_{3-4} -alkoksy, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl eller 2,2,2-trifluoretoksy.

5

6. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R^1 er fluor, brom, cyano, rettgrenet C_{1-4} -alkyl, rettgrenet C_{1-6} -alkoksy, forgrenet C_4 -alkoksy, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl eller 2,2,2-trifluoretoksy.

10

7. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R^1 er fluor, brom, cyano, metyl, etyl, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretoksy, metoksy, etoksy, n-propoksy, iso-butoksy eller heksyloksy.

15

8. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene valgt fra:

4,4,4-trifluor-1-[3-(2,2,2-trifluoretoksy)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl]butan-1-on;

20

4,4,4-trifluor-1-(3-propoksy-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

4,4,4-trifluor-1-(3-isobutoksy-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

25

4,4,4-trifluor-1-(3-heyksloksy-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

1-(3-brom-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)-4,4,4-trifluorbutan-1-on;

1-(3-etoksy-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)-4,4,4-trifluorbutan-1-on;

4,4,4-trifluor-1-(3-metoksy-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

30

4,4,4-trifluor-1-(3-(trifluormetyl)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

4,4,4-trifluor-1-(3-metyl-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on;

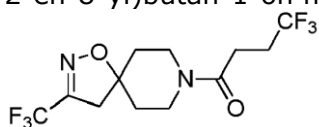
1-(3-etyl-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)-4,4,4-trifluorbutan-1-on;

[EP3668879]

3

8-(4,4,4-trifluorbutanoyl)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-ene-3-karbonitril; og 4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on.

- 5 **9.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 8, hvori forbindelsen er 4,4,4-trifluor-1-(3-(trifluormetyl)-1-oksa-2,8-diazaspiro[4.5]dek-2-en-8-yl)butan-1-on med følgende struktur:



- 10 **10.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse i terapi.

- 15 **11.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling av en mykobakteriell infeksjon eller for anvendelse i behandling av en sykdom forårsaket av infeksjon med en mykobakterie.

- 20 **12.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 11, hvori den mykobakterielle infeksjonen er en *mykobakterie-tuberkulose*-infeksjon.

- 13.** Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling av tuberkulose.

- 25 **14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende (a) en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9; og (b) en farmasøytisk akseptabel eksipient.

- 30 **15.** Kombinasjon av (a) en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og (b) et ytterligere anti-mykobakterielt middel.

[EP3668879]

16. Kombinasjon ifølge krav 15, hvori det minst ene andre anti-mykobakterielle middelet er et anti-tuberkulose-middel.

17. Kombinasjon ifølge krav 16, hvori anti-tuberkulose-middelet er valgt fra isoniazid, rifampin, pyrazinamid, etambutol, moksifloksacin, rifapentin, klofazimin, etionamid, protionamid, isoksyl, tiacetazon, rifabutin, et diarylkinolin slik som bedakilin (TMC207) eller TBAJ-587, nitroimidazo-oksazin PA-824, delamanid (OPC-67683), et oksazolidinon slik som linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), posizolid (AZD-5847) eller TBI-223, en EMB-analog SQ109, OPC-167832, GSK3036656 (også kjent som GSK070), GSK2556286, GSK3211830, et benzotiazinon, slik som BTZ043 eller PBTZ169, et azaindol slik som TBA-7371, et dinitrobenzamid eller et beta-laktam, slik som meropenem, faropenem, ertapenem, tebipenem eller beta-laktam-kombinasjoner slik som AUGMENTIN (amoksisillin-klavulanat).

18. Kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17, ytterligere omfattende et antiviralt middel, inkludert et antiretroviralt middel.

19. Kombinasjon ifølge krav 18, hvori det antiretrovirale middelet er valgt fra zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoksil, fozivudin, todoksil, emtricitabin, alovudin, amdoksovir, elvucitabin, nevirapin, delavirdin, efavirenz, lovirid, immunokal, oltipraz, kapravirin, lersivirin, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, sakinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brekanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtid, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 og BMS-626529, 5-heliks, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vikriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosin, tenofovir, lopinavir eller darunavir.