



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3713564 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/355 (2006.01)
C07C 235/50 (2006.01)
C07D 311/66 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.15
(86)	European Application Nr.	18808288.7
(86)	European Filing Date	2018.11.22
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.30
(30)	Priority	2017.11.22, EP, 17203033
(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	KHONDRION IP B.V., Van Heemstraweg 49 e, 6641 AA Beuningen, Nederland
(72)	Inventor	SMEITINK, Johannes Albertus Maria, van Heemstraweg 49 e, 6641 AA Beuningen, Nederland BEYRATH, Julien David, Burghardt van den Berghstraat 30, 6512 DM Nijmegen, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOUNDS AS MPGES-1 INHIBITORS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2017/060432
SASAKI YUKA ET AL: "Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)-derived prostaglandin E2 in colon carcinogenesis", PROSTAGLANDINS AND OTHER LIPID MEDIATORS, vol. 121, 3 July 2015 (2015-07-03), pages 42-45, XP029343874, ISSN: 1098-8823, DOI: 10.1016/J.PROSTAGLANDINS.2015.06.006
WERZ O ET AL: "Inhibitors of the Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 as Alternative to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) - A Critical Review", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY : THE NEW INTERNATIONAL JOURNAL FOR TIMELY IN-DEPTH REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM, NL, vol. 16, no. 32, 1 November 2009 (2009-11-01), pages 4274-4296, XP002571472, ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986709789578178
INGOLD MARIANA ET AL: "A green multicomponent synthesis of tocopherol analogues with antiproliferative activities", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 143, 3 November 2017 (2017-11-03), pages 1888-1902, XP085306019, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2017.11.003
KOEBERLE ANDREAS ET AL: "Perspective of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 98, no. 1, 27 June 2015 (2015-06-27), pages 1-15, XP029291325, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/J.BCP.2015.06.022

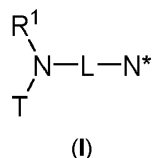
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

3713564

1

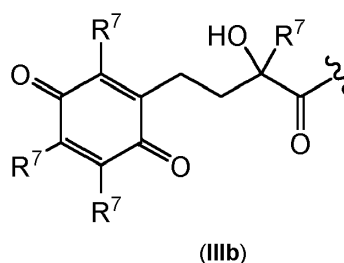
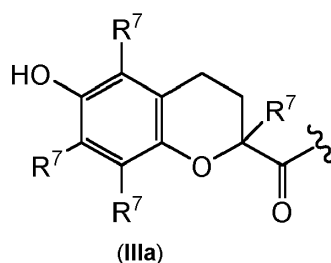
Patentkrav

1. Forbindelse representert ved den generelle strukturen (I):



5 hvor

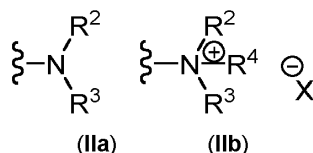
- T er et vannløselig vitamin E-derivat med en kromanyl- eller kromanylkinon-kjerneramme og en karboksylsyreenhet substituert i 2-posisjonen, hvor T er forbundet med nitrogen via karboksylsyreenheten og således danner en amidenhets, hvor T er representert ved struktur (IIIa) eller (IIIb):



10

hvor hver R^7 er metyl;

- L er en linker mellom amid-nitrogenatomet og det distale nitrogenatomet omfattende 1 til 10 eventuelt substituerte hovedkjedeatomer valgt fra karbon, nitrogen og oksygen;
- N^* er representert ved struktur (IIa) eller (IIb)



15

- hver av R^1 og R^2 uavhengig er valgt fra hydrogen (H), C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkenyl, eller R^1 og R^2 er forbundet med hverandre og således danner en andre linker mellom amid-nitrogenatomet og det distale nitrogenatomet, eller R^1 er forbundet med et hovedkjedeatom i linkeren L i en syklisk struktur og/eller R^2 er forbundet med et hovedkjedeatom i linkeren L i en syklisk struktur;

20

- R^3 er valgt fra hydrogen (H), C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkenyl, hvor alkyl- eller alkenylenheten kan være substituert med ett eller flere halogenatomer, hydroksylenheter eller (halo)alkoksylenheter, eller R^3 er fraværende når det distale nitrogenatomet er en del av en iminenhet; eller eventuelt R^3 er forbundet med et hovedkjedeatom i linkeren L i en syklisk struktur; og

25

3713564

2

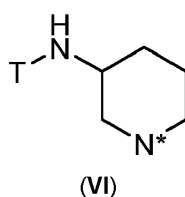
- R^4 er valgt fra hydrogen (H) eller $C_1 - C_6$ -alkyl, hvor alkylenheden kan være substituert med ett eller flere halogenatomer eller (halo)alkoksyenheter;

- X er et farmasøytisk akseptabelt anion,

for bruk ved en behandling for å forebygge eller undertrykke symptomer mediert gjennom forhøyet

5 mPGES-1-uttrykkelse eller -aktivitet.

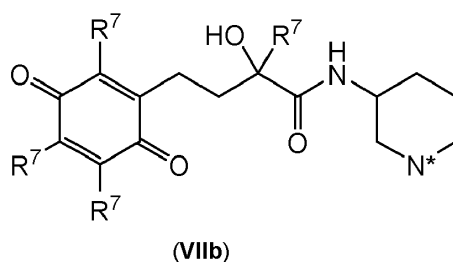
2. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved strukturen (VI):



10

hvor N^* er $-NR^3$ eller $-N^+R^3R^4 X^-$, hvor T, X, R^3 og R^4 er som angitt i krav 1.

3. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved strukturen (VIIb):



15

hvor

N^* er $-NR^3$ eller $-N^+R^3R^4 X^-$;

X er som angitt i krav 1 og fortrinnsvis er Cl^- ;

R^3 er som angitt i krav 1 og fortrinnsvis er hydrogen; og

20 R^4 er som angitt i krav 1 og fortrinnsvis er hydrogen.

4. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 3, hvor symptomene som medieres gjennom forhøyet mPGES-1-uttrykkelse eller -aktivitet minst inkluderer én eller flere av inflammasjon, smerte, oppblåsthet, feber, angiogenese og anoreksi.

25

5. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 4, hvor forbindelsen anvendes for å forebygge eller undertrykke symptomer mediert gjennom forhøyet mPGES-1-uttrykkelse eller -aktivitet ved behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av:

- a) akutt og kronisk inflammasjon; hudsykdommer så som dermatitt, eksem, psoriasis, forbrenninger (bums), akne vulgaris, hidradenitis suppurativa og vevsskader; viscerale sykdommer så som inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, divertikulitt, irritable tarmsykdom (IBS), magesår, cystitt, (kronisk) prostatitt, pankreatitt eller nefritt; øre-, nese-, munn- og halssykdom så som influensa, rhinitt, faryngitt, tonsillitt, konjunktivitt, iritt, skleritt, otitt og uveitt; virale og bakterielle infeksjoner; inflammasjonsrelatert anoreksi; en allergi; inflammatorisk bekkensykdom; reperfusjonsskade; transplantatavvisning; tendinitt, vaskulitt og flebitt;
- b) akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, nociceptiv smerte, hyperalgesi, smerte knyttet til sentral sensibilisering, inflammatorisk allodyni-smerte, visceral smerte, kreftsmerte, traumesmerte, tann- eller operasjonssmerte, postoperativ smerte, forløsningssmerte, fødselssmerte, vedvarende smerte, perifert mediert smerte, sentralt mediert smerte, kronisk hodepine, migrene, sinushodepiner, spenningshodepiner, fantomsmerte, kjemoterapismerte ved perifer nerveskade og kreftsmerte;
- c) en autoimmun sykdom så som artritt, osteoartritt, juvenil artritt, revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, gikt, revmatisk feber, bursitt, systemisk lupus erythematosus (SLE) og multippel sklerose;
- d) en respirasjonsforstyrrelse eller lungesykdom så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), sarkoidose og pulmonal fibrose;
- e) en kreft så som hjernekreft, prostatakreft, nyrekreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, magekreft, brystkreft, lungekreft, hode- og halskreft, skjoldbruskkjertelkreft, glioblastom, melanom, lymfom, leukemi, hud-T-cellelymfom og hud-B-cellelymfom;
- f) diabetiske komplikasjoner inkludert diabetisk vaskulopati, diabetisk nevropati og diabetisk retinopati;
- g) en nevrodegenerativ forstyrrelse som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og amyotrof multippel sklerose; og
- h) en kardiovaskulær sykdom så som aterosklerose, trombose, slag og koronar hjertesykdom.

6. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 5, hvor den totale daglige dosen som blir administrert er i området fra omtrent 5 til 2000 mg, fortrinnsvis omtrent 20 til 800 mg, mer foretrukket den totale daglige dosen er i området mellom omtrent 30 til 400 mg og mest

3713564

4

foretrukket den totale daglige dosen er i området fra omtrent 150 til 250 mg.

7. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 6, hvor forbindelsen blir administrert oralt.

5

8. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7, hvor forbindelsen blir administrert i en fast form eller i en flytende form, hvor fortrinnsvis forbindelsen blir blandet med en vandig løsning før administrering, hvor mer foretrukket den vandige løsningen er en isotonisk vandig løsning og hvor enda mer foretrukket den isotoniske vandige løsningen er saltholdig.

10

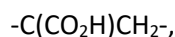
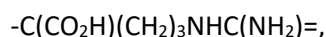
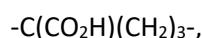
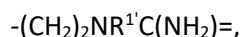
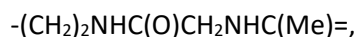
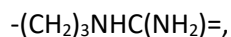
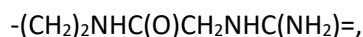
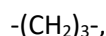
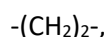
9. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 8, hvor forbindelsen blir administrert minst to ganger daglig, fortrinnsvis hvor forbindelsen blir administrert to ganger daglig, hvor mer foretrukket forbindelsen blir administrert to ganger daglig i to tilsvarende eller like doser.

15 10. Forbindelse for bruk ifølge krav 9, hvor intervallet mellom to administreringer er minst omtrent 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 timer.

11. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 10, hvor individet som skal behandles er en primat, hvor fortrinnsvis individet er et menneske.

20

12. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 11, hvor linkeren L er valgt fra:



- 5
- C(CO₂H)(CH₂)₂-,
- C(CO₂H)(CH₂)₄-,
- (CH₂)₄-,
- (CH₂)₅-,
- CHR^{2'}C(O)-,
- CHR^{2'}CH₂-,
- CHR⁵CH₂NR^{5'}C(Me)=,
- CHR^{2'}(CH₂)₂-,
- (CH₂)₂CHR^{1'}-,
- 10 -(CH₂)₂CHR^{1'}NHC(O)C(Me)-,
- CH₂CHR^{1'}-,
- CH₂CHR^{1'}NHC(Me)=,
- CHR⁵(CH₂)₂CHR^{5'}-,
- CHR^{2'}CHR^{3'}(CH₂)₂-, og
- 15 -CR⁵=CH-CH=CR^{5'}-CH₂-,

hvor R⁵ og R^{5'} representerer forbindelsen av en andre linker mellom ett hovedkjedeatom i linkeren, som bærer R⁵, og et annet hovedkjedeatom i linkeren, som bærer R^{5'}, hvor R^{5'} er forbundet med R⁵ via den andre linkeren og således danner en 4 - 10-leddet syklisk struktur.

- 20 13. Forbindelse for bruk ifølge krav 12, hvor

L er -CR⁵=CH-CH=CR^{5'}-CH₂-;

og

R⁵-R^{5'} er -CH=CH-.

- 25 14. Forbindelse for bruk ifølge krav 12, hvor

L er -CHR⁵CH₂NR^{5'}C(Me)= eller -CHR⁵(CH₂)₂CHR^{5'}-;

og

R⁵-R^{5'} er -CH₂-CH₂- eller -CH₂-CH₂-CH₂-.

- 30 15. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor T er representert ved struktur (IVa) eller (IVb), N* er representert ved struktur (IIa) eller av struktur (IIb), hvor R⁴ = H og X = Cl og hvor:

(A) L = -(CH₂)₂-, R¹-R² = -(CH₂)₂-, R³ = H;

(B) L = -(CH₂)₂-, R¹ = H, R² = H, R³ = H;

- (C) $L = -(CH_2)_2NHC(O)CH_2-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (D) $L = -(CH_2)_3-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (E) $L = -(CH_2)_2NHC(NH_2)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (F) $L = -(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(NH_2)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- 5 (G) $L = -(CH_2)_3NHC(NH_2)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (H) $L = -(CH_2)_3-$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (I) $L = -(CH_2)_2-$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (J) $L = -(CH_2)_2NHC(Me)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (K) $L = -(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(Me)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- 10 (L) $L = -(CH_2)_3NHC(Me)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (M) $L = -(CH_2)_2NR^{1'}C(NH_2)=$, $R^1-R^{1'} = -(CH_2)_2-$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (N) $L = -C(CO_2H)(CH_2)_3-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (O) $L = -C(CO_2H)(CH_2)_3NHC(NH_2)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (P) $L = -C(CO_2H)CH_2-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- 15 (Q) $L = -C(CO_2H)(CH_2)_2-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (R) $L = -C(CO_2H)(CH_2)_4-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (S) $L = -C(CO_2H)(CH_2)_3-$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (T) $L = -(CH_2)_4-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (U) $L = -(CH_2)_5-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- 20 (V) $L = -(CH_2)_4-$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (W) $L = -CHR^{2'}C(O)-$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_3-$, $R^3 = H$;
- (X) $L = CHR^{2'}CH_2$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_3-$, $R^3 = H$;
- (Y) $L = -CHR^5CH_2NR^{5'}C(Me)=$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^{5'} = -(CH_2)_3-$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (Z) $L = -CHR^{2'}(CH_2)_2-$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_2-$, $R^3 = H$;
- 25 (AA) $L = -(CH_2)_2CHR^{1'}-$, $R^1-R^{1'} = -(CH_2)_2-$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AB) $L = -(CH_2)_2CHR^{1'}NHC(O)C(Me)-$, $R^1-R^{1'} = -(CH_2)_2-$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AC) $L = -CH_2CHR^{1'}-$, $R^1-R^{1'} = -(CH_2)_3-$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AD) $L = -CH_2CHR^{1'}NHC(Me)=$, $R^1-R^{1'} = -(CH_2)_3-$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{fraværende}$;
- (AE) $L = -CHR^5(CH_2)_2CHR^{5'}-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^{5'} = -(CH_2)_2-$, $R^3 = H$.
- 30 (AF) $L = CHR^{2'}CH_2$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_3-$, $R^3 = Me$;
- (AG) $L = CHR^{2'}CH_2$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_2-$, $R^3 = H$;
- (AH) $L = -CHR^{2'}(CH_2)_2-$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -(CH_2)_2-$, $R^3 = Me$;
- (AI) $L = -CHR^2CHR^3(CH_2)_2-$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = -CH_2-$, $R^3-R^{3'} = -(CH_2)_2-$, $R^4 = H$, $X = Cl$; eller
- (AJ) $L = -CR^5=CH-CH=CR^{5'}-CH_2-$, $R^5-R^{5'}$ er $-CH=CH-$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $X = Cl$.