



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2152701 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

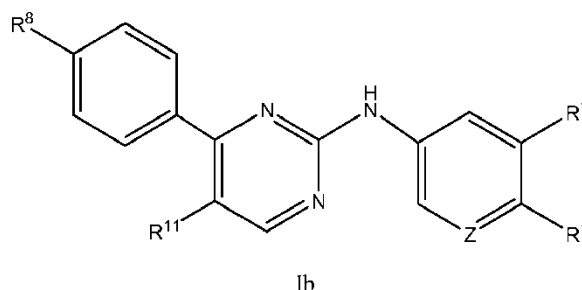
(21)	Translation Published	2016.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.11
(86)	European Application Nr.	08714386.3
(86)	European Filing Date	2008.03.12
(87)	The European Application's Publication Date	2010.02.17
(30)	Priority	2007.03.12, US, 894264 P 2007.12.21, US, 16252
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	YM BioSciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor- 499 St. Kilda Road, Melbourne VIC 3004, AU-Australia
(72)	Inventor	BURNS, Christopher John, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia DONOHUE, Andrew Craig, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia FEUTRILL, John Thomas, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia NGUYEN, Thao Lien Thi, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia WILKS, Andrew Frederick, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia ZENG, Jun, c/o YM Biosciences Australia Pty Ltd, 2nd Floor, 499 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004, AU-Australia
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PHENYL AMINO PYRIMIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-01/29009 WO-A1-97/19065 WO-A1-2004/041789 WO-A1-2004/041810 WO-A1-2005/012262 WO-A1-2008/099074 WO-A1-2009/032861 WO-A2-02/046171 WO-A2-2007/089768 US-A1- 2002 147 339 US-A1- 2006 079 543 STUART EMANUEL, ROBERT H. GRUNINGER, ANGEL FUENTES-PESQUERA, PETER J. CONNOLLY, JENNIFER A. SEAMON ET AL.: "A vascular endothelial growth factor receptor-2 kinase inhibitor potentiates the activity of the conventional chemotherapeutic agents Paclitaxel and Doxorubicin in tumor xenograft models", MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 66, no. 3, 2004, pages 635-647, XP002635303, WHEELHOUSE ET AL.: 'Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Biarylpyrimidines: A New Class of Ligand for Unusuaul Nucleic Acid Structures' J. MED. CHEM. vol. 49, no. 17, 2006, pages 5187 - 5189, XP008124264

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. En forbindelse med formel Ib



5

hvor

Z er uavhengig valgt fra N og CH;

10 R¹ er uavhengig valgt fra H, halogen, OH, CONHR², CON(R²)₂, CF₃, R²OR², CN, morfolino, tiomorfolinyl, tiomorfolino-1, 1-dioksid, substituert eller usubstituert piperidinyl, substituert eller usubstituert piperazinyl, imidazolyl, substituert eller usubstituert pyrrolidinyl og C₁₋₄alkylen, hvor karbonatomene eventuelt er erstattet med NR^Y og/eller O-substituert med morfolino, tiomorfolinyl, tiomorfolino-1, 1-dioksid, substituert eller usubstituert piperidinyl, substituert eller usubstituert piperazinyl, imidazolyl eller substituert eller usubstituert pyrrolidinyl;

15 R² er substituert eller usubstituert C₁₋₄alkyl;

R^Y er H eller substituert eller usubstituert C₁₋₄alkyl;

R⁸ er R^XCN;

20 R^X er substituert eller usubstituert C₁₋₄alkylen der opp til 2 karbonatomer eventuelt kan være erstattet med CO, NS₂R, NR^Y, CONR^Y, SO, SO₂ eller O;

R¹¹ er H eller C₁₋₄alkyl,

25 hvor substituentene er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkylaryl, aryl, heterosyklyl, halogen, halogenaryl, halogenheterosyklyl, hydroksy, C₁₋₄alkoksy, aryloksy, karboksy, amino, C₁₋₆alkylacyl, arylacyl, heterosyklylacyl, acylamino, acyloksy, C₁₋₆alkylsulfenyl, arylsulfonyl og cyano;

30 eller en enantiomer derav, et prolegemiddel derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor prolegemidlene er valgt fra

- forbindelser hvor en aminosyrerest, eller en polypeptidkjede av to eller flere aminosyrerester er kovalent sammenføyd gjennom en peptidbinding til en fri amino-, hydroksy- eller karboksylsyregruppe av nevnte forbindelse med formel Ib;
- 5 • forbindelser hvor et karbonat, karbamat, amid eller alkylester er kovalent bundet til en fri amino-, amido-, hydroksy- eller karboksylsyregruppe av nevnte forbindelse med formel Ib gjennom en karbonylkarbon-prolegemiddel-sidekjede; og
- forbindelser hvor et fritt hydroksyl av nevnte forbindelse med formel Ib er
- 10 sammenføyd gjennom en fosfor-oksygen-binding til et fosfatderivat av en forbindelse (slik som en syre, salt av syre eller ester).

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er morfolino.

15 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor Z er CH.

4. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

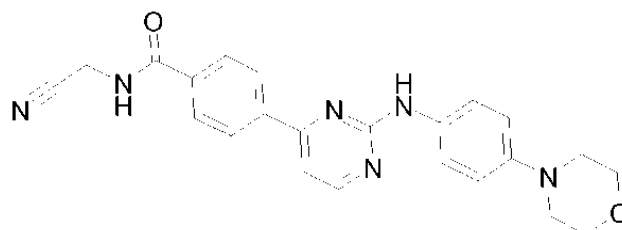
- 20 *N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(2-cyanopropan-2-yl)-4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(3-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(4-thiomorfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(4-iodofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-*N*-(4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)fenyl)-
 25 metansulfonamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(4-(morfolinometyl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(2-(cyanometylamino)-2-oksoetyl)-4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
 30 *N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(4-(3-hydroksypiperidin-1-yl)fenylamino)-5-metylpirimidin-4-yl)benzamid;
 35 4-(2-(4-(1-benzylpiperidin-4-yloksy)fenylamino)pyrimidin-4-yl)-*N*-(cyanometyl)benzamid;
N-(cyanometyl)-4-(2-(6-morfolinopyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;

- 4-(2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)-*N*-(cyanometyl)-benzamid;
- N*-(4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)fenyl)-*N*-(prop-2-ynyl)-metansulfonamid-tosylat;
- 5 *N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-(4-hydroksypiperidin-1-yl)fenylamino)-5-metylpirimidin-4-yl)benzamid;
- N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-(piperidin-4-yloksy)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- 5-(4-(4-(cyanometylkarbamoyl)fenyl)pyrimidin-2-ylamino)-*N,N*-dimetyl-2-morfolinobenzamid;
- 10 *N*-tert-butyl-5-(4-(4-(cyanometylkarbamoyl)fenyl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morfolinobenzamid;
- 5-(4-(4-(cyanometylkarbamoyl)fenyl)pyrimidin-2-ylamino)-*N*-etyl-2-morfolinobenzamid;
- 15 *N*-(cyanometyl)-4-(2-(3-fluor-4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-morfolino-3-(trifluormetyl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- 5-(4-(4-(*N*-(cyanometyl)metylsulfon)fenyl)pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolinobenzamid;
- 20 *N*-(cyanometyl)-*N*-(4-(2-(4-morfolino-3-(trifluormetyl)fenylamino)-pyrimidin-4-yl)fenyl)metansulfonamid;
- N*-(cyanometyl)-4-(2-(3-(propoksymetyl)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- 4-(2-(3-(allyloksymetyl)-4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)-*N*-(cyanometyl)benzamid;
- 25 *N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-(1-etvlpiperidin-4-yloksy)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- N*-(cyanometyl)-*N*-(4-(2-(3-fluor-4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)fenyl)metansulfonamid;
- N*-(4-(2-(3-cyano-4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)fenyl)-*N*-(cyanometyl)-metansulfonamid;
- 30 2-cyano-*N*-(4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)fenyl)acetamid;
- N*-(cyanometyl)-4-(2-(4-(2-morfolinoetoksy)fenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid;
- N*-(cyanometyl)-4-(2-([4-(1,1-diokso-1λ⁶,4-tiomorfolin-4-yl)fenyl]amino)-pyrimidin-4-yl)benzamid;
- 35 *N*-(cyanometyl)-4-[2-([4-[(1,1-diokso-1λ⁶,4-tiomorfolin-4-yl)metyl]fenyl]-amino)pyrimidin-4-yl]benzamid;

N-(cyanometyl)-*N*-metyl-4-(2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)-benzamid; og
N-(cyanometyl)-4-(5-metyl-2-(4-morfolinofenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamid

5 og farmasøytisk akseptable salter derav.

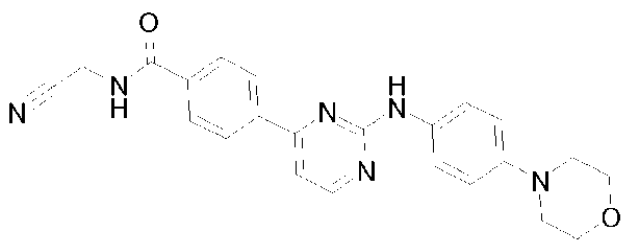
5. En forbindelse ifølge krav 1, som er



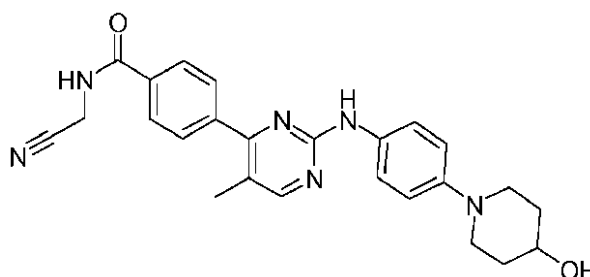
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

6. Forbindelse ifølge krav 5, som er et hydrokloridsalt av



7. En forbindelse ifølge krav 1, som er

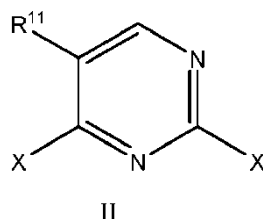


15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor forbindelsen er en kinaseinhibitor.

20 9. Forbindelse ifølge krav 8, hvor kinaseinhibitoren er en JAK2-inhibitor.

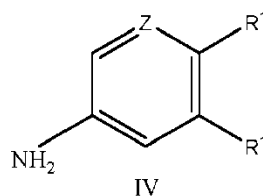
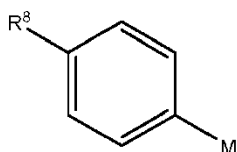
10. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel Ib ifølge krav 1, som omfatter trinnet med å koble en forbindelse med formel II



hvor

5

R^{11} er som definert i krav 1, og X er klor som deretter omdannes til jod før kobling med forbindelsene med formlene III og IV



10 hvor

Z, R^1 og R^8 er som definert i krav 1; og
M er B eller et metall.

15 **11.** Farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Et implantat som omfatter forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9.

20 **13.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en kinase-assosiert sykdom, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter administrering av en effektiv mengde av nevnte forbindelse eller farmasøytiske preparat til et individ behov for det.

25

14. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til anvendelse som angitt i krav 13, hvor den kinase-assosierte sykdommen er en immunologisk eller inflammatorisk

sykdom; hyperproliferativ sykdom; virussykdom; metabolsk sykdom; eller vaskulær sykdom.

5 **15.** Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til anvendelse som angitt i krav 14, hvor den immunologiske eller inflammatorisk sykdommen er organtransplantasjon.

16. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til anvendelse som angitt i krav 14, hvor den hyperproliferativ sykdommen er kreft eller en myeloproliferativ sykdom.

10 **17.** Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til anvendelse som angitt i krav 16, hvor den hyperproliferativ sykdommen er en myeloproliferativ sykdom valgt fra gruppen bestående av polycytemi vera (PV), primær myelofibrose, trombocytomi, essensiell trombocytomi (ET), agnogen myeloid metaplasia (AMM), idiopatisk myelofibrose (IMF), kronisk myelogen leukemi (KML), systemisk mastocytose
15 (SM), kronisk nøytrofil leukemi (CNL), myelodisplastisk syndrom (MDS) og systemisk mastcelleanemi (SMcD).

18. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning til anvendelse som angitt i krav 17, hvor den myeloproliferative sykdommen er valgt fra gruppen bestående av polycytemi
20 vera (PV), primær myelofibrose, trombocytomi og essensiell trombocytomi (ET).