



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2294072 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

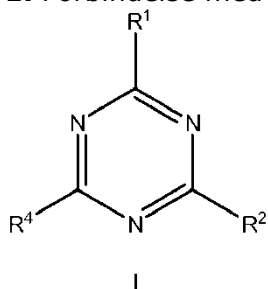
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.29
(86)	European Application Nr.	09751541.5
(86)	European Filing Date	2009.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.16
(30)	Priority	2008.05.23, US, 55661 P
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Wyeth LLC, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US-USA
(72)	Inventor	VENKATESAN, Aranapakam M., 97-07 63rd Road, 9K, Rego ParkNY 11374, US-USA CHEN, Zecheng, 2 Westgate Blvd., New CityNY 10956, US-USA DEHNHARDT, Christoph M., 423 East 83rd StreetApt 4E, New YorkNY 10128, US-USA DOS SANTOS, Osvaldo, 35-15 34th StreetApartment B22, AstoriaNY 11106, US-USA DELOS SANTOS, Efren Guillermo, 38 Birchwood Terrace, NanuetNY 10954, US-USA ZASK, Arie, 21 East 9th Street, New YorkNY 10128, US-USA VERHEIJEN, Jeroen C., 154 Schunnemunk Road, Highland MillsNY 10930, US-USA KAPLAN, Joshua Aaron, 10 High Avenue, NyackNY 10960, US-USA RICHARD, David J., 64 Old Ridge Road, WarwickNY 10990, US-USA AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramis, 484 Carrollwood Drive, TarrytownNY 10591, US-USA MANSOUR, Tarek S., 5 Overlook Road, New CityNY 10956, US-USA GOPALSAMY, Ariamala, 21 Whispering Pines Drive, MahwahNJ 07430, US-USA CURRAN, Kevin J., 198 Foltim Way, CongersNY 10920, US-USA SHI, Mengxiao, 57 Mill Road, EastchesterNY 10709, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

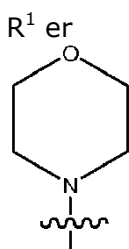
(54) Title **TRIAZINE COMPOUNDS AS P13 KINASE AND MTOR INHIBITORS**

(56) References
Cited: EP-A- 1 020 462

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 formelen I:**

5 hvori:



R² er eventuelt substituert fenyl-NH-COR³;

R³ er NHR⁵;

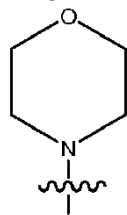
10 R⁵ er fenyl substituert med Y-Q, hvori

Y er C(O) og

Q er et 3-10-leddet C₁-C₉-heterosyklyl, substituert med di(C₁-C₆alkyl)amino-,
 hvilket 3-10-leddet C₁-C₉-heterosyklyl er valgt fra gruppen bestående av aziridin,
 oksiran, oksiren, tiiran, pyrrolin, pyrrolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran,
 15 dihydrotiofen, tetrahydrotiofen, ditiolan, piperidin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-
 yl, tetrahydropyran, pyran, tian, tiin, piperazin, oksazin, 5,6-dihydro-4H-1,3-
 oksazin-2-yl, 2,5-diazabisyklo[2.2.1]heptan, 2,5-diazabisyklo[2.2.2]oktan, 3,6-
 diazabisyklo[3.1.1]heptan, 3,8-diazabisyklo[3.2.1]oktan, 6-oksa-3,8-
 diazabisyklo[3.2.1]oktan, 7-oksa-2,5-diazabisyklo[2.2.2]oktan, 2,7-dioksa-5-
 azabisyklo[2.2.2]oktan, 2-oksa-5-azabisyklo[2.2.1]heptan-5-yl, 2-oksa-5-
 20 azabisyklo[2.2.2]oktan, 3,6-dioksa-8-azabisyklo[3.2.1]oktan, 3-oksa-6-
 azabisyklo[3.1.1]heptan, 3-oksa-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl, 5,7-dioksa-2-
 azabisyklo[2.2.2]oktan, 6,8-dioksa-3-azabisyklo[3.2.1]oktan, 6-oksa-3-
 azabisyklo[3.1.1]heptan, 8-oksa-3-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl, 2-metyl-2,5-
 25 diazabisyklo[2.2.1]heptan-5-yl, 1,3,3-trimetyl-6-azabisyklo[3.2.1]okt-6-yl, 3-
 hydroksey-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl-, 7-metyl-3-oksa-7,9-
 diazabisyklo[3.3.1]nonan-9-yl, 9-oksa-3-azabisyklo[3.3.1]nonan-3-yl, 3-oksa-9-
 azabisyklo[3.3.1]nonan-9-yl, 3,7-dioksa-9-azabisyklo[3.3.1]nonan-9-yl, 4-
 metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-7-yl, tiazin, ditian og dioksid;

og

R⁴ er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Q er et 3-10-leddet C₁-C₉-heterosyklyl, substituert med di(C₁-C₆alkyl)amino-, hvilket 3-10-leddet C₁-C₉-heterosyklyl er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin og piperidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

3. 1-(4-{[4-(Dimetylaminopiperidin-1-yl)]karbon}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

4. 1-(4-{[4-(Dimetylaminopiperidin-1-yl)]karbon}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urea.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4; en andre forbindelse valgt fra gruppen bestående av en topoisomerase I-inhibitor, en MEK 1/2-inhibitor, en HSP90-inhibitor, prokarbazin, dakarbazin, gemcitabin, kapecitabin, metotreksat, taxol, taxotere, merkaptopurin, tioguanin, hydroksyurea, cytarabin, syklofosamid, ifosfamide, nitrosoureas, cisplatin, karboplatin, mitomycin, dacarbazin, procarbizin, etoposide, teniposide, campatheciner, bleomycin, doksorubicin, idarubicin, daunorubicin, daktinomycin, plikamycin, mitoksantron, L-asparaginase, doksorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, docetaxel, paklitaxel, leucovorin, levamisol, irinotekan, estramustin, etoposid, nitrogensenneper, BCNU, karmustin, lomustin, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, imatinibmesylat, Avastin (bevacizumab), heksametylmelamin, topotekan, tyrosin-kinase-inhibitorer, tyrfostinser, herbimycin A, genistein, erbstatin, hydroksyzin, glatiramer-acetat,

25

30

interferon beta-1 a, interferon beta-1 b, natalizumab og lavendustin A; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 **7.** Sammensetningen ifølge krav 6, hvori den andre forbindelsen er Avastin (bevacizumab).

10 **8.** Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 for anvendelse i behandling av en PI3K-relatert lidelse eller en mTOR-relatert lidelse, hvori den PI3K-relaterte lidelsen eller den mTOR-relaterte lidelsen er valgt fra restenose, aterosklerose, benlidelser, artritt, diabetisk retinopati, psoriasis, godartet prostatahypertrofi, aterosklerose, inflammasjon, angiogenese, immunologiske lidelser, pankreatitt, nyresykdom og kreft.

15 **9.** Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori den PI3K-relaterte lidelsen eller den m-TOR-relaterte lidelsen er kreft.

20 **10.** Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 9 hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av leukemi, hudkreft, blærekreft, brystkreft, livmorskreft, eggstokkreft, prostatakreft, lungekreft, tykktarmskreft, bukspyttkjertelkreft, nyrekreft, gastrisk kreft, hjernekreft, fremskreden nyrecellekarsinom, akutt lymfoblastisk leukemi, akutt malignt melanom og bløtvevs- eller bensarkom.

25 **11.** Kombinasjon av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 og et annet terapeutisk middel for samtidig administrering.