



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2421533 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

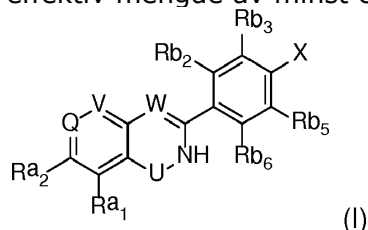
(21)	Translation Published	2019.02.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.17
(86)	European Application Nr.	10714825.6
(86)	European Filing Date	2010.04.21
(87)	The European Application's Publication Date	2012.02.29
(30)	Priority	2009.04.22, US, 171620 P
(84)	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 ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Resverlogix Corp., 300, 4820 Richard Road SW, Calgary, AB T3E 6L1, Canada
(72)	Inventor	HANSEN, Henrik, C., 4903 Carney Road Nw, CalgaryAB T2L 1E6, Canada WAGNER, Gregory, S., 200 Trysail Court, Foster CityCA 94404, USA ATTWELL, Sarah, C., 4308 70th Street Nw, CalgaryAB T3B 2K5, Canada MCLURE, Kevin, G., 12 Woodacres Court Sw, CalgaryAB T2W 4V4, Canada KULIKOWSKI, Ewelina, B., 745 Wentworth Place Sw, CalgaryAB T3H 4N9, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/016525, WO-A1-2009/158404, US-A1- 2008 188 467, WO-A1-2008/092231

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse til reduksjon av IL-6 for behandling av kreft hos et individ, hvori sammensetningen omfatter en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med formel I:



eller et stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, hvori:

Q er valgt fra N og CRa₃;

V er valgt fra N og CRa₄;

W er valgt fra N og CH;

U er valgt fra C=O, C=S, SO₂ og S=O;

X er valgt fra OH, SH, NH₂, S(O)H, S(O)₂H, S(O)₂NH₂, S(O)NH₂, NHAc og NHSO₂Me;

Ra₁, Ra₃ og Ra₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₆-sykloalkyl og halogen;

Ra₂ er valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₆-sykloalkyl, amino, amid og halogen;

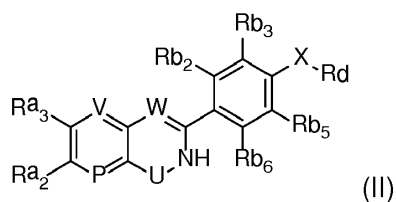
Rb₂ og Rb₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, metyl og fluor;

Rb₃ og Rb₅ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl og C₁-C₆-alkoksy; og

Rb₂ og Rb₃ og/eller Rb₅ og Rb₆ kan være forbundet for å danne et sykloalkyl eller en heterosyklus,

forutsatt at minst én av Ra₁, Ra₂, Ra₃ og Ra₄ ikke er hydrogen.

2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse til reduksjon av IL-6 og/eller VCAM-1 for behandlingen av kreft eller en sykdom valgt fra artritt, astma, dermatitt, psoriasis, cystisk fibrose, sen og kronisk avstøting av faste organer etter transplantasjon, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus, inflammatoriske tarmsykdommer, okulær inflammasjon, uveitt, rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), glomerulonefritt, Graves sykdom, mage-tarm-allergier og konjunktivitt i et individ, hvori sammensetningen omfatter en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med formel II:



eller et stereoisomer, tautomer, farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, hvori:

P er valgt fra N og CRa₁;

5 V er valgt fra N og CRa₄;

W er valgt fra N og CH;

U er C=O;

Ra₁, Ra₃ og Ra₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₆-sykloalkyl og halogen;

10 Ra₂ er valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, heterosyklus, amino, amid, fluor og brom;

Rb₂ og Rb₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, metyl og fluor;

Rb₃ og Rb₅ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, halogen og amino;

15 Rb₂ og Rb₃ og/eller Rb₅ og Rb₆ kan være forbundet for å danne et sykloalkyl, fenyl eller heterosyklus; og

X-Rd er valgt fra 2-hydroksyetoksy, metoksy, benzyloksyetoksy, 2,3-dihydroksypropoksy, aminokarbonyletoksy, metylaminokarbonyletoksy, (4-metoksyfenyl)aminokarbonyletoksy, benzylaminokarbonyletoksy, 4-hydroksybutoksy, (5-fenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)etoksy, (3-metyl[1,2,4]oksadiazol-5-ylamino)etoksy, metylkarbonylaminoetoksy, metylkarbonylaminoetoksy, (2,2,2-trifluoro-etylamino)etoksy,

20 metansulfonylaminoetoksy, isobutyrylaminoetoksy, metylaminoetoksy, isopropylsulfonylaminoetoksy, dimetylaminoetoksy, N-(2-hydroksyetyl)-N-metylacetamid, formamid-N-2-etoksy, metylformamid-N-2-etoksy, dimetylsulfonylaminoetoksy, cyanoaminoetoksy, (5-metylisoksazol-3-ylamino)etoksy, (pyrimidin-2-ylamino)etoksy, (isoksazol-3-ylamino)etoksy, (4,6-dimetoksyprymidin-2-ylamino)etoksy, 3-hydroksypropyl og 2-hydroksyetyl, forutsatt at

30 minst én av Ra₁, Ra₂, Ra₃ og Ra₄ ikke er hydrogen;

hvis -XRd er -OCH₂CH₂OH, så er Rb₃ ikke pyrrolidin; og

hvis -XRd er -OMe, så er Ra₂ ikke -CH₂-morfolin.

3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori:

U er C=O

Per CRa_1 ;

Ra₁ er valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy og halogen;

5 Ra₂ er valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, heterosyklus, amid og amino;

Ra₃ og Ra₄ er uafhængig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl og halogen; og

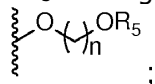
10 Rb₃ og Rb₅ er uafhængig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-sykloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, halogen og amino, hvori Rb₂ og Rb₃ og/eller Rb₅ og Rb₆ kan være forbundet for å danne en fenyling.

15 **4.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori Ra₁ er valgt fra hydrogen, usubstituert C₁-C₆-alkyl, usubstituert C₁-C₆-alkoksy og halogen.

20 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori Ra₂ er valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl substituert med heterosyklyl, usubstituert C₁-C₆-alkoksy, amino og heterosyklus.

6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori:

Ra₃ er valgt fra hydrogen, metoksy, usubstitueret C₁-C₆-alkyl, halogen og



25 n er 1, 2 eller 3; og

R₅ er C₁-C₆-alkyl substituert med fenyl eller heteroaryl.

30 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori Ra₄ er valgt fra hydrogen, usubstituert C₁-C₆-alkoksy og halogen;

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori Rb₃ og Rb₅ er uavhengig valgt fra hydrogen, metyl, C₁-C₆-alkyl substituert med heterosyklyl og usubstituert C₁-C₆-alkoksy, hvori Rb₂ og Rb₃ og/eller Rb₅ og Rb₆ kan være forbundet for å danne en fenyling.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 2, hvori forbindelsen er valgt fra:

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

5,7-dimetoksy-2-(4-metoksyphenyl)kinazolin-4(3H)-on;

5 2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-6,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

5,7-dimetoksy-2-(4-metoksy-3-(morfolinmetyl)phenyl)kinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksyprido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on;

10 N-(2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-6-yl)acetamid;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-6-morfolinkinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-(benzyloksy)etoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksyprido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on;

15 2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetylprido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on;

5,7-difluor-2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)kinazolin-4(3H)-on;

5,7-diklor-2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)kinazolin-4(3H)-on;

2-[4-(2-hydroksy-etoksy)-3,5-dimetyl-phenyl]-5,7-diisopropoksy-3H-kinazolin-4-on;

20 2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetyl-phenyl)-6-morfolin-4-ylmetyl-3H-kinazolin-4-on;

2-[4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-3,5-dimetyl-phenyl]-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;

25 2-[4-(2-hydroksy-etoksy)-3,5-dimetylphenyl]-5,7-dimetoksy-6-morfolin-4-ylmetyl-3H-kinazolin-4-on;

2-[4-(2-hydroksy-etoksy)-phenyl]-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;

2-[4-(2-hydroksy-etoksy)-naftalen-1-yl]-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;

7-(2-benzyloksy-etoksy)-2-[4-(2-hydroksy-etoksy)-3,5-dimetyl-phenyl]-5-metoksy-3H-kinazolin-4-on;

30 2-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-2,6-dimetyl-fenoksy]acetamid;

2-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-2,6-dimetyl-fenoksy]-N-metyl-acetamid;

35 2-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-2,6-dimetyl-fenoksy]-N-(4-metoksy-phenyl)-acetamid;

N-benzyl-2-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylphenoksy]acetamid;

- 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)-6-metoksykinazolin-4(3H)-on;
 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)-5-metoksykinazolin-4(3H)-on;
 7-klor-2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)kinazolin-4(3H)-on;
 8-klor-2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)kinazolin-4(3H)-on;
 5 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)-8-metoksykinazolin-4(3H)-on;
 5-klor-2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)kinazolin-4(3H)-on;
 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)-7-metoksykinazolin-4(3H)-on;
 5,7-dimetoksy-2-(4-metoksy-3,5-dimetylfenyl)kinazolin-4(3H)-on;
 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3-metylfenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;
 10 2-(4-(2-hidroksyetoksy)-3,5-dimetylfenyl)-6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)kinazolin-4(3H)-on;
 5,7-dimetoksy-2-{3-metyl-4-[2-(5-fenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-etoksy]-fenyl}-3H-kinazolin-4-on;
 2-{3,5-dimetyl-4-[2-(3-metyl-[1,2,4]oksadiazol-5-ylamino)-etoksy]-fenyl}-5,7-
 15 dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;
 N-{2-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimetyl-fenoksy]-etyl}-acetamid;
 N-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylbenzyl)acetamid;
 20 N-[4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimetylbenzyl]-acetamid;
 2-{3,5-dimetyl-4-[2-(2,2,2-trifluor-etylamin)-etoksy]-fenyl}-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;
 2-[4-(6,8-dimetoksy-1-okso-1,2-dihydro-isokinolin-3-yl)-2,6-dimetyl-fenoksy]-etyl}-formamid;
 25 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)metansulfonamid;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)-4-metoksybenzamid;
 30 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)acetamid;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)isobutyramid;
 2-(3,5-dimetyl-4-(2-(metylamino)etoksy)fenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-
 35 on;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)propan-2-sulfonamid;

N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2-metylfenoksy)etyl)acetamid;

N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2-metylfenoksy)etyl)isobutyramid;

5 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2-metylfenoksy)etyl)metansulfonamid;

2-(4-(2-(dimetylamino)etoksy)-3,5-dimetylfenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

10 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)-N-metylacetamid;

N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)formamid;

N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)-N-metylformamid;

15 N-(2-(4-(5,7-dimetoksy-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-2-yl)-2,6-dimetylfenoksy)etyl)cyanamid;

2-(3,5-dimetyl-4-(2-(5-metylisoksazol-3-ylamino)etoksy)fenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

20 2-(3,5-dimetyl-4-(2-(pyrimidin-2-ylamino)etoksy)fenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-(isoksazol-3-ylamino)etoksy)-3,5-dimetylfenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-(4,6-dimetoksy-pyrimidin-2-ylamino)etoksy)-3,5-dimetylfenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

25 2-[4-(3-hydroksy-propyl)-3,5-dimetoksyfenyl]-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;
og

2-[4-(3-hydroksy-propyl)-3-metoksy-fenyl]-5,7-dimetoksy-3H-kinazolin-4-on;
og

tautomerer, stereoisomerer, farmasøytisk akseptable salter eller hydrater derav.

30

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra:

5-(2-dimetylamino-etoksy)-2(4-hydroksy-3,5-dimetylfenyl)-7-metoksy-3H-kinazolin-4-on;

35 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-7-metoksy-5-(2-metoksy-etoksy)-3H-kinazolin-4-on;

- 7-(2-amino-etoksy)-2-(4-hydroksy-3, 5-dimetyl-fenyl)-5-metoksy-3*H*-kinazolin-4-on;
- 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-5-metoksy-7-(2-metoksy-etoksy)-3*H*-kinazolin-4-on;
- 5 7-(2-benzyloksy-etoksy)-2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-5-metoksy-3*H*-kinazolin-4-on;
- 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-5-metoksy-7-[2-(pyridin-3-ylmetoksy)etoksy]-3*H*-kinazolin-4-on;
- 7-(2-dimetylamino-etoksy)-2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-3*H*-kinazolin-4-on;
- 10 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-6-(pyridin-4-ylamino)-3*H*-kinazolin-4-on;
- 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-6-(pyridin-2-ylamino)-3*H*-kinazolin-4-on;
- 2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-6-((4-metyl-piperazin-1-yl)metyl)kinazolin-4(3*H*)-on;
- N-((2-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-6-yl)metyl)metansulfonamid;
- 15 og
- tautomerer, stereoisomerer, farmasøytisk akseptable salter og hydrater derav.