



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2428508 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.12.16
(86)	European Application Nr.	10772177.1
(86)	European Filing Date	2010.05.06
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.14
(30)	Priority	2009.05.08, JP, 2009113936
(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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	RS
(73)	Proprietor	Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-kuTokyo 103-8411, JP-Japan Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd., 6351, Oaza Sakaki Sakaki-machi, Hanishina- gun, Nagano 389-0697, JP-Japan
(72)	Inventor	SHIMADA, Itsuro, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo- ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan KUROSAWA, Kazuo, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2- chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan MATSUYA, Takahiro, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2- chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan IIKUBO, Kazuhiko, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo- ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan KONDOH, Yutaka, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo- ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan KAMIKAWA, Akio, c/o Astellas Pharma Inc.5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo- ku, Tokyo 103-8411, JP-Japan TOMIYAMA, Hiroshi, c/o Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.6351 Oaza-

SakakiSakaki-machi, Hanishina-gunNagano 389-0697, JP-Japan
IWAi, Yoshinori, c/o Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.6351 Oaza-SakakiSakaki-
machi, Hanishina-gunNagano 389-0697, JP-Japan

(74) Agent or Attorney

Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **DIAMINO HETEROCYCLIC CARBOXAMIDE COMPOUND**

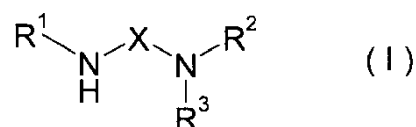
(56) References
Cited:

EP-A1- 1 184 376
WO-A1-00/76980
WO-A1-2008/051547
WO-A1-2009/008371
WO-A1-2009/089042
WO-A1-2009/145856
WO-A2-2009/136995
CA-A1- 2 692 611
US-B1- 6 797 706

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/>

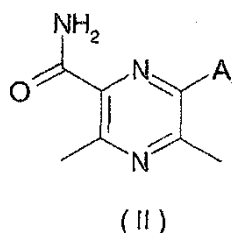
Patentkrav

1. En forbindelse med formel (I) eller et salt derav:



5 (hvor symbolene er som definert nedenfor:

-X-: en gruppe med formel (II);



A: klor, etyl eller isopropyl;

R¹:

10 (1) fenyl hvor karbonet i 4-stillingen er substituert med -W-Y-Z og karbonet i 3-stillingen kan være substituert med en gruppe valgt fra gruppen bestående av halogen, R⁰⁰ og -O-R⁰⁰;

Z: en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som kan være substituert med én eller flere R⁰⁰;

15 R⁰⁰: lineær eller forgrenet C₁₋₆ alkyl som kan være substituert med ett eller flere halogenatomer;

-W-: en binding, piperidin-1,4-diyl eller piperazin-1,4-diyl;

-Y-: en binding;;

R²:

20 (i) cykloalkyl som kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av N(C₁₋₆ lineær eller forgrenet alkyl)₂, C₁₋₆ lineær eller forgrenet alkyl, -COO-C₁₋₆ lineær eller forgrenet alkyl, -OH, -COOH, -CONH-R^{ZB} og morfolinyl, eller, (ii) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ lineær eller forgrenet alkyl, -CO- C₁₋₆

25 lineær eller forgrenet alkyl, okso, -CO-R^{ZB} og benzyl;

R^{ZB}: fenyl som kan være substituert med en gruppe valgt fra gruppen bestående av halogen og -O-lineær eller forgrenet C₁₋₆ alkyl;

R³: -H.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvor R¹ er fenyl hvor karbonet i 4-stillingen er substitueret med en gruppe valgt fra gruppen bestående av 4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(1-metylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl, 4-metylpiperazin-1-yl og 4-isopropylpiperazin-1-yl og karbonet i 3-stillingen kan være
 5 substitueret med en gruppe valgt fra gruppen bestående av fluor, metyl, trifluormetyl og metoksy.

3. Forbindelse ifølge krav 2 eller et salt derav, hvor R² er 4-hydroksycykloheksyl, 4-hydroksy-4-metylcykloheksyl eller tetrahydropyran-4-yl.

10

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvor nevnte forbindelse er:
 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-{[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-({4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 15 5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-6-isopropyl-3-{[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-({4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-3-(trifluormetyl)fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 20 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-({3-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-6-isopropyl-3-({4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-3-(trifluormetyl)fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-5-[(cis-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)amino]-3-({3-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 25 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-{[4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-metyl]fenyl}amino}pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksy-4-metylcykloheksyl)amino]-3-({3-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 30 6-etyl-3-({3-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-5-[(trans-4-hydroksycykloheksyl)amino]-3-({3-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-3-({4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,
 35 6-etyl-3-({3-metoksy-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,

6-isopropyl-3-({4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]fenyl}amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,
 6-etyl-3-{{3-fluor-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl}amino}-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,
 5 6-isopropyl-3-{{3-metoksy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl}amino}-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid,
 6-isopropyl-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl}amino}-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid, eller
 6-etyl-3-({3-metyl-4-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]fenyl}amino)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrazin-2-karboksamid.
 10

5. Et farmasøytisk preparat, som omfatter forbindelsen ifølge krav 1 eller et salt derav og et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.

15

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav for anvendelse ved en metode for å hemme kinaseaktiviteten til EML4-ALK fusjonsproteinet.

7. Et farmasøytisk preparat for anvendelse ved en metode for forhindring eller
 20 behandling av kreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv kreft, EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv lungekreft eller EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv ikke-småcellet lungekreft, som omfatter forbindelsen ifølge krav 1 eller et salt derav.

25 8. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et salt derav for anvendelse ved en metode for forhindring eller behandling av kreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv kreft, EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv lungekreft eller EML4-ALK fusjon polynukleotid-positiv ikke-småcellet lungekreft.

30