



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2479174 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/60 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07F 9/6512 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.18
(86)	European Application Nr.	10814867.7
(86)	European Filing Date	2010.08.26
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.25
(30)	Priority	2009.09.14, CN, 200910195823
(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
(73)	Proprietor	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., No. 145 Renmin East Road Xipu District, Lianyungang, Jiangsu 222002, CN-Kina Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd., 279 Wenjing Road, Minhang District Shanghai 200245, CN-Kina
(72)	Inventor	TANG, Peng Cho, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, CN- Kina LI, Xin, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, CN-Kina WANG, Bin, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, CN-Kina WANG, Jun, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, CN-Kina CHEN, Lijun, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

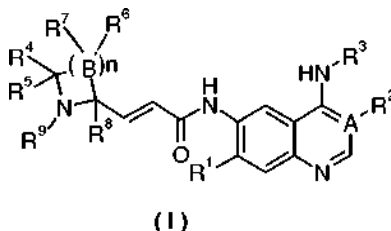
(54)	Title	6-AMINO QUINAZOLINE OR 3-CYANO QUINOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-03/089439, CN-A- 101 824 029, CN-A- 1 751 033, WO-A2-2005/028443

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/>

6-AMINOKINAZOLIN- ELLER 3-CYANOKINOLINDERIVATER,
FREMSTILLINGSFREMANGSMÅTER OG FARMASØYTISKE ANVENDELSER
DERAV

PATENTKRAV

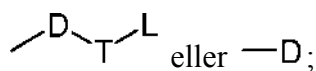
- 5 1. Forbindelser med formel (I) eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav, og farmasøytisk akseptable salter derav:



hvor:

- A er valgt fra gruppen som består av karbonatom eller nitrogenatom; når A er
10 karbonatom, velges R¹ fra gruppen som består av hydrogen eller alkoksyl; hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R² er cyano; når A er nitrogenatom, velges R¹ fra gruppen som består av hydrogen eller alkoksyl; hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R² er fraværende;

- 15 R³ er en radikal som har følgende formel:



hvor:

- D er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet
hver er uavhengig eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen
20 som består av halogen, alkyl eller trifluormetyl;

T er valgt fra gruppen som består av -(CH₂)_r-, -O(CH₂)_r-, -NH(CH₂)_r- eller
-S(O)_r(CH₂)_r-;

- L er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet
hver uavhengig er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen
25 som består av halogen eller alkyl;

R⁴ og R⁵ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl, alkoksyl,
hydroksyl, hydroksyalkyl, halogen, karbonyl, amino, cyano, nitro, karboksy eller
karboksylester;

- B er valgt fra gruppen som består av karbonatom, oksygenatom eller S(O)_r; når B er
30 karbonatom, er R⁶ og R⁷ hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl,

alkoksyl, hydroksyl, hydroksyalkyl, halogen, karbonyl, amino, cyano, nitro, karboksy eller karboksylester; når B er oksygenatom eller S(O)r, er R⁶ og R⁷ fraværende;

R⁸ er valgt fra gruppen som består av hydrogen eller alkyl;

R⁹ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl, aryl, karboksy eller

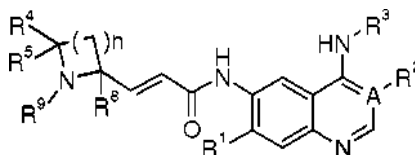
5 karboksylester;

r er 0, 1 eller 2; og

n er 1, 2, 3, 4 eller 5.

2. Forbindelsene ifølge krav 1, eller tautomerer, racemater, enantiomerer,

10 diastereoisomerer og blandinger derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, inkludert forbindelsene som har følgende formel (II) og tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav, og farmasøytisk akseptable salter derav:



(II)

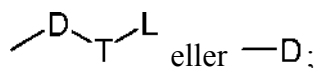
hvor:

15 A er valgt fra gruppen som består av karbonatom eller nitrogenatom; når A er karbonatom, velges R¹ fra gruppen som består av hydrogen or alkoksyl; hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R² er cyano;

når A er nitrogenatom, velges R¹ fra gruppen som består av hydrogen eller alkoksyl;

20 hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R² er fraværende;

R³ er en radikal som har følgende formel:



hvor:

25 D er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet hver er uavhengig eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen, alkyl eller trifluormetyl;

T er valgt fra gruppen som består av -(CH₂)r-, -O(CH₂)r-, -NH(CH₂)r- eller -S(O)r(CH₂)r-;

30 L er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet

hver uavhengig er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkyl;

R^4 og R^5 er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl, alkoksyl, hydroksyl, hydroksyalkyl, halogen, karbonyl, amino, cyano, nitro, karboksy eller

5 karboksylester;

R^8 er valgt fra gruppen som består av hydrogen eller alkyl;

R^9 er valgt fra gruppen som består av hydrogen, alkyl, aryl, karboksy eller karboksylester;

r er 0, 1 eller 2; og

10 n er 1, 2, 3, 4 eller 5.

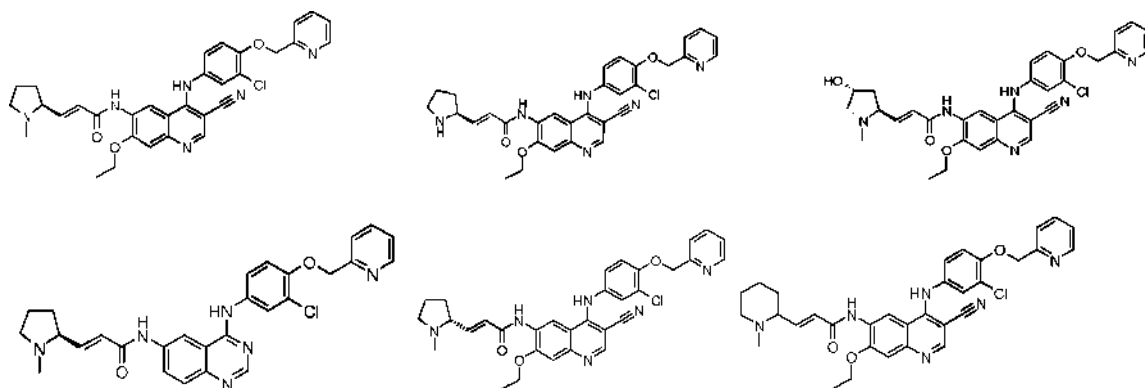
3. Forbindelsene ifølge krav 1 eller 2, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori A er karbonatom, R^1 er alkoksyl; R^2 er cyano.

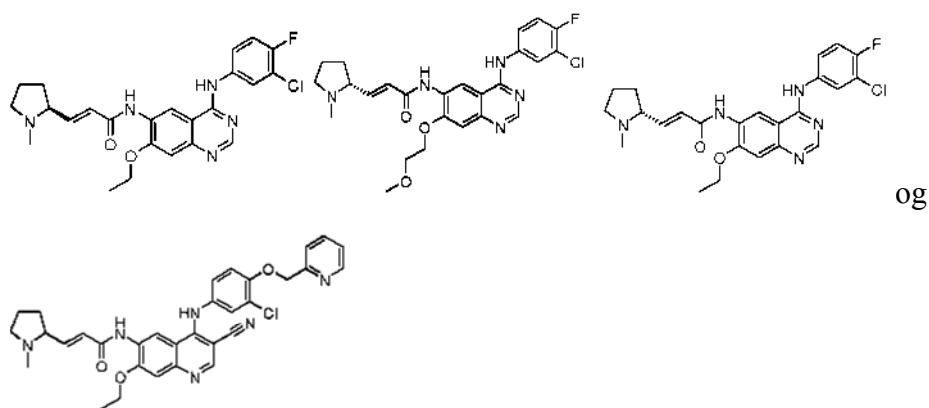
15

4. Forbindelsene ifølge krav 1 eller 2, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori A er nitrogenatom, R^1 er hydrogen; R^2 er fraværende.

20 5. Forbindelsene ifølge ett av kravene 1 til 4, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori n er 2.

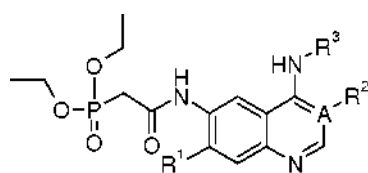
6. Forbindelsene ifølge krav 1, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereoisomerer og blandinger derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori
25 forbindelsene velges fra gruppen som består av:





og

7. Forbindelser med formel (IA),

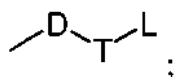


(IA)

hvor:

A er valgt fra gruppen som består av karbonatom eller nitrogenatom; når A er karbonatom, velges R^1 fra gruppen som består av hydrogen eller alkoksyl; hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R^2 er cyano; når A er nitrogenatom, velges R^1 fra gruppen som består av hydrogen eller alkoksyl; hvori alkoksylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkoksyl; R^2 er fraværende;

R_3 er en radikal som har følgende formel:



hvor:

D er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet hver er uavhengig eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen, alkyl eller trifluormetyl;

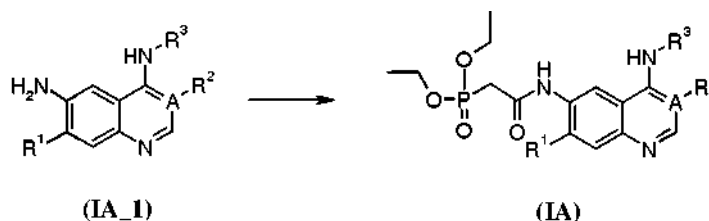
T er valgt fra gruppen som består av $-(CH_2)_r-$, $-O(CH_2)_r-$, $-NH(CH_2)_r-$ eller -

$S(O)_r(CH_2)_r-$;

L er valgt fra gruppen som består av aryl eller heteroaryl, hvori arylet eller heteroarylet hver uavhengig er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen som består av halogen eller alkyl; og

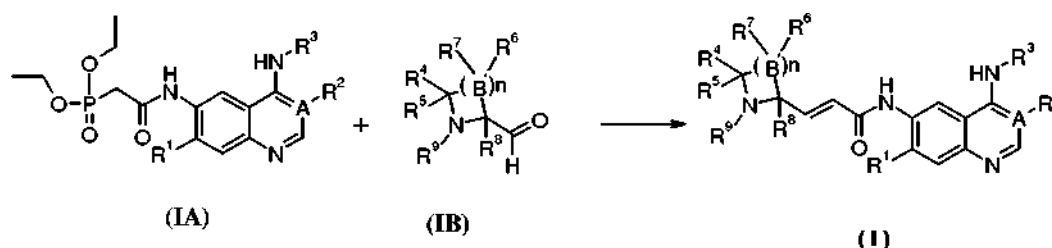
r er 0, 1 eller 2.

8. Fremstillingsprosess av forbindelsene med formel (IA) ifølge krav 7, som omfatter følgende trinn:



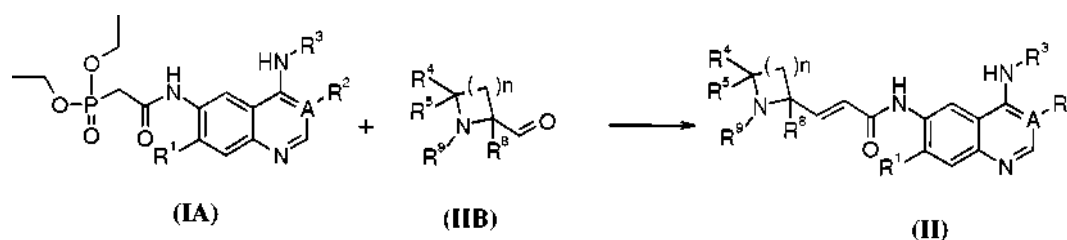
5 å omdanne forbindelsene med formel (IA_1) for å oppnå forbindelsene med formel (IA); hvori A, R¹, R² og R³ er definert som de i krav 7.

9. Fremstillingsprosess av forbindelsene med formel (I) ifølge krav 1, som omfatter følgende trinn:



10 å omsette forbindelsene med formel (IA) med forbindelsene med formel (IB) for å oppnå forbindelsene med formel (I); hvori A, B, n og R¹ til R⁹ er definert som de i krav 1.

10. Fremstillingsprosess av forbindelsene med formel (II) ifølge krav 2, som omfatter
15 følgende trinn:



å omsette forbindelsene med formel (IA) med forbindelsene med formel (IIB) for å oppnå forbindelsene med formel (II); hvori A, n, R¹ til R⁵, R⁸ og R⁹ er definert som de i krav 2.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge ett av kravene 1 til 6, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav og farmasøytisk akseptable bærere.

12. Fremstillingsprosess av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, som omfatter å kombinere forbindelsene med formel (I) ifølge krav 1, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav med de farmasøytisk akseptable bærerne eller fortynningsmidlene.

5

13. Forbindelsene med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6, tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 for anvendelse som et medikament for behandling av proteinkinaserelaterte sykdommer; hvor proteinkinaserne velges fra gruppen som består av EGFR-reseptortyrosinkinaser eller HER-2-reseptortyrosinkinaser.

10

14. Anvendelse av forbindelsene med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav eller en anvendelse av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 for fremstillingen av en EGFR-reseptortyrosinkinasehemmer eller en HER-2-reseptortyrosinkinasehemmer.

15

15. Forbindelsene med formel (I) ifølge ett av kravene 1 til 6, eller tautomerer, racemater, enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav og farmasøytisk akseptable salter derav for anvendelse som et medikament for behandling av kreft.

20