



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2585470 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.25
(86)	European Application Nr.	11798350.2
(86)	European Filing Date	2011.06.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.01
(30)	Priority	2010.06.23, KR, 20100059686
(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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Hanmi Science Co., Ltd., 550 Dongtangiheung-ro Dongtan-myeon Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR-Sør-Korea
(72)	Inventor	CHA, Mi Young, Hanlla Apt.306-1102 CheongsolmaeulGeumgok-dongBundang-gu, Seongnam-siGyeonggi-do 463-725, KR-Sør-Korea KANG, Seok Jong, 174-1 Jamo-riGunbuk-myeon, Okcheon-gunChungcheongbuk-do 373-853, KR-Sør-Korea KIM, Mi Ra, 102-ho 7-31 Yangjae-dongSeocho-gu, Seoul 137-130, KR-Sør-Korea LEE, Ju Yeon, Hoban 2-cha Apt.215-202 Wolgae-dongGwangsan-gu, Gwangju 506-773, KR-Sør-Korea JEON, Ji Young, Mokryeon Apt.1213-202 Sanbon-dong, Gunpo-siGyeonggi-do 435-040, KR-Sør-Korea JO, Myoung Gi, Seongwon 2-cha 202-1106Anyang-4-dongManan-gu, Anyang-siGyeonggi-do 430-014, KR-Sør-Korea KWAK, Eun Joo, 303-4 Seogwi-dong, Seogwipo-siJeju-do 679-010, KR-Sør-Korea LEE, Kwang Ok, LG Xi Apt. 912-401 Sanghyeon-2-dongSiji-gu, Yongin-siGyeonggi-do 448-132, KR-Sør-Korea HA, Tae Hee, Seohae Grable 413-2101SolbitmaeulBansong-dong, Hwaseong-siGyeonggi-do 445-758, KR-Sør-Korea SUH, Kwee Hyun, Greenville Apt. 101-2041258 Maetan-3-dongYoungtong-gu, Suwon-siGyeonggi-do 443-848, KR-Sør-Korea KIM, Maeng Sup, Dunchon Jugong Apt. 301-203Dunchon-dongGangdong-gu, Seoul 134-060, KR-Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF TYROSINE KINASE ACTIVITY
(56)	References Cited:	WO-A1-98/02438, WO-A1-2009/062258, WO-A1-2009/158571, WO-A2-2010/054285 H. D. HOLLIS SHOWALTER ET AL.: 'Tyrosine kinase Inhibitor. 16. 6,5,6- tricyclic benzothieno[3,2-d]pyrimidines and pyrimido[5,4-b]- and -[4,5-b] indoles as inhibitors of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase' J. MED. CHEM. vol. 42, 1999, pages 5464 - 5474, XP002210181

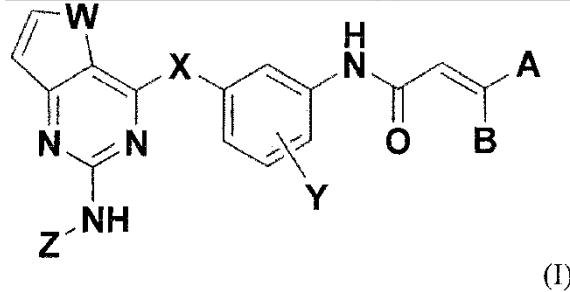
SUSANNE TRUMPP-KALLMEYER ET AL.: 'Development of a binding model to protein tyrosine kinases for substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine inhibitors' J. MED. CHEM. vol. 41, 1998, pages 1752 - 1763, XP002164517

PETER TRAXLER ET AL.: 'Use of a pharmacophore model for the design of EGR-R tyrosine kinase inhibitors: 4-(phenylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidines' J. MED. CHEM. vol. 40, no. 22, 1997, pages 3601 - 3616, XP001009913

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 formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

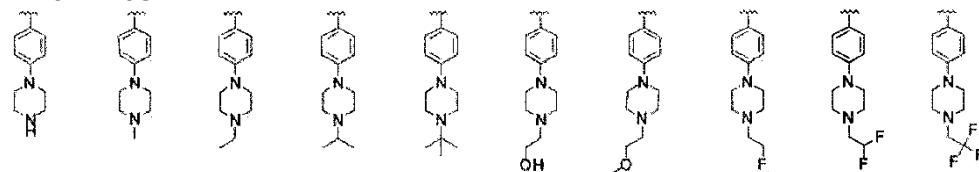


- 5 hvori,
- W er O;
- X er O, NH, S, SO eller SO₂;
- Y er hydrogenatom, halogenatom, C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkoksy;
- A og B hver uavhengig er et hydrogenatom, halogenatom eller di(C₁₋₆alkyl)aminometyl;
- 10 Z er aryl eller heteroaryl med én eller flere substituenter valgt fra gruppen bestående av: hydrogenatom, halogenatom, hydroksy, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkoksykarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkoksykarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, karbamoyl, C₁₋₆alkylkarbamoyl, di(C₁₋₆alkyl)karbamoyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylkarbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfamoyl, di(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylsulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, di(C₁₋₆alkyl)fosfonyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, hydroksykarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfinylC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)fosfonylC₁₋₆alkyl, 15 hydroksyC₂₋₆alkoksy, C₁₋₆alkoksyC₂₋₆alkoksy, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoacetyl, aminoC₂₋₆alkoksy, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkoksy, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkoksy, hydroksyC₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkoksyC₂₋₆alkylamino, aminoC₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkylamino, 20 di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylamino, heteroaryl, heterosyklig, heterosyklig oksy, heterosyklig tio, heterosyklig sulfinyl, heterosyklig sulfonyl, heterosyklig sulfamoyl, heterosyklig C₁₋₆alkyl, heterosyklig C₁₋₆alkoksy, heterosyklig amino, heterosyklig C₁₋₆alkylamino, heterosyklig aminoC₁₋₆alkyl, heterosyklig karbonyl, heterosyklig C₁₋₆alkylkarbonyl, heterosyklig karbonylC₁₋₆alkyl, heterosyklig C₁₋₆alkyltio, heterosyklig C₁₋₆alkylsulfinyl, heterosyklig C₁₋₆alkylsulfonyl, heterosyklig aminokarbonyl, heterosyklig C₁₋₆alkylaminokarbonyl, heterosyklig aminokarbonylC₁₋₆alkyl, heterosyklig karboksamido og heterosyklig C₁₋₆alkylkarboksamido;
- 25
- 30

arylet referer til en C₆₋₁₂ syklisk eller bisyklisk aromatisk ring;
 heteroarylene hver uavhengig referer til en 5- til 12-leddet syklisk eller bisyklisk aromatisk heteroring med én eller flere N, O eller S;
 heterosyklene hver uavhengig refererer til en mettet eller delvis umettet 3- til
 5 12-leddet syklisk eller bisyklisk heteroring med én eller flere N, O, S, SO eller
 SO_2 , i hvilken ett karbonatom som danner heterosyklusen, eventuelt har én eller
 flere substituenter valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆alkyl, hydroksy,
 hydroksyC₁₋₆alkyl, hydrokarbonyl, C₁₋₆alkoksy, amino, C₁₋₆alkylamino, di(C₁₋₆alkyl)amino, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminokarbonyl,
 10 heterosyklus, heterosyklisk C₁₋₆alkyl og heteroaryl, og i hvilken, under
 forutsetning av at heterosyklusen eventuelt omfatter et nitrogenatom, nitrogenatomet eventuelt har en substituent valgt fra gruppen bestående av
 hydrogenatom, C₁₋₆alkyl, monohalogenoC₁₋₆alkyl, dihalogenoC₁₋₆alkyl,
 trihalogenoC₁₋₆alkyl, C₃₋₆sykloalkyl, hydroksyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆
 15 alkylkarbonyl, hydroksyC₁₋₆alkylkarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, di(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfamoyl, di(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, aminoC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylkarbonyl, heterosyklus,
 20 heterosyklisk oksy, heterosyklisk tio, heterosyklisk sulfinyl, heterosyklisk sulfonyl, heterosyklisk C₁₋₆alkyl, heterosyklisk karbonyl, heterosyklisk C₁₋₆alkylkarbonyl, heterosyklisk C₁₋₆alkylsulfinyl og heterosyklisk C₁₋₆alkylsulfonyl
 (hvorin når nitrogenatomet danner tertiaært amin, er det eventuelt av en N-
 25 oksidform); og
 C₁₋₆alkylet eventuelt er delvis umettet eller har en C₃₋₆sykloalkylenhet, og et
 karbonatom i heterosyklusen eksisterer i en karbonform.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Z er valgt fra gruppen bestående av formel

Z1 til Z203:



Z1

Z2

Z3

Z4

Z5

Z6

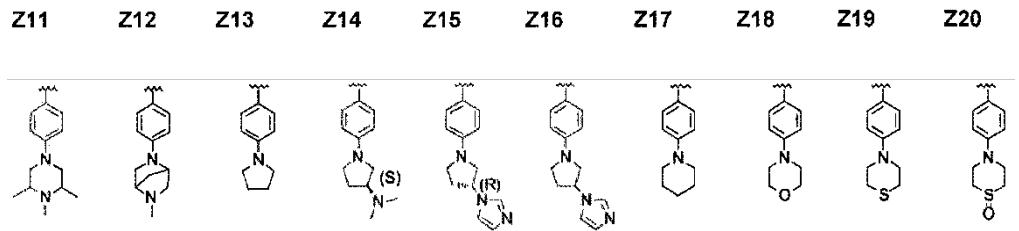
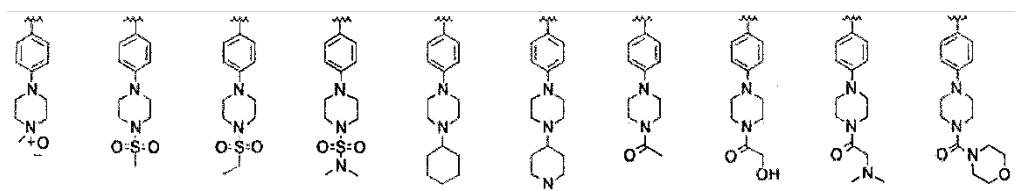
Z7

Z8

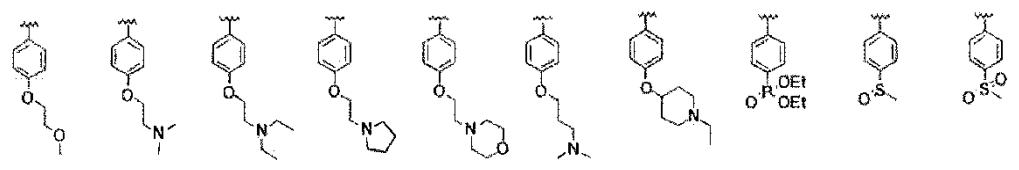
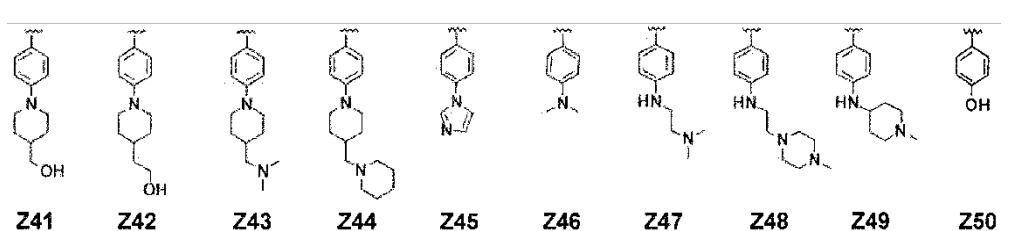
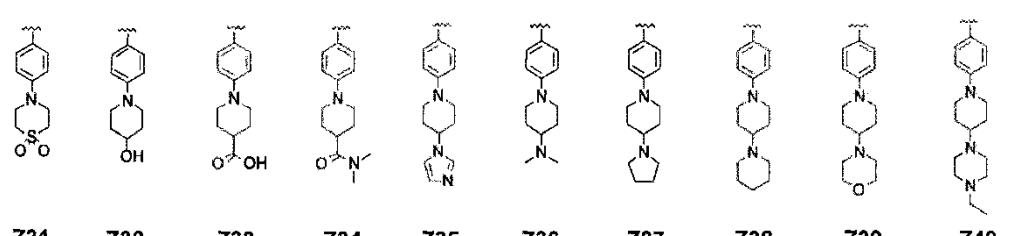
Z9

Z10

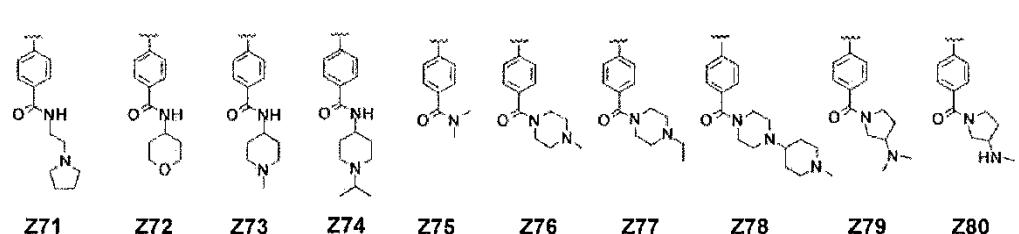
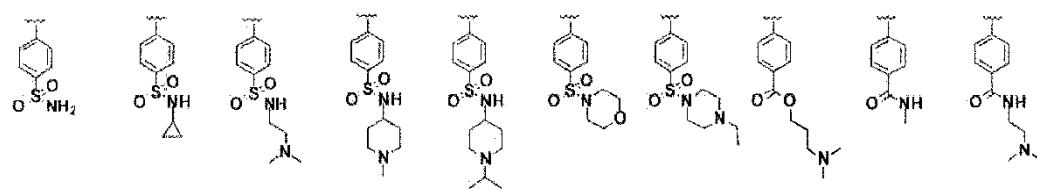
3



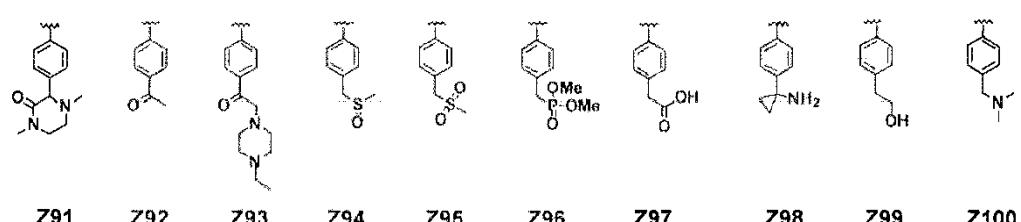
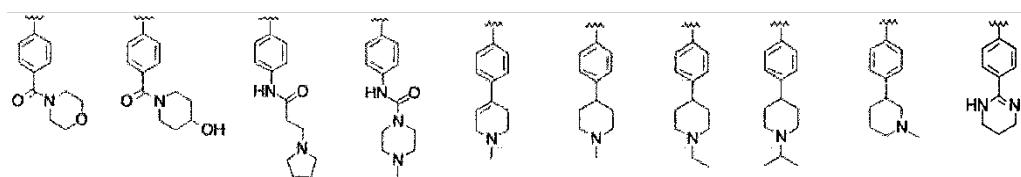
5



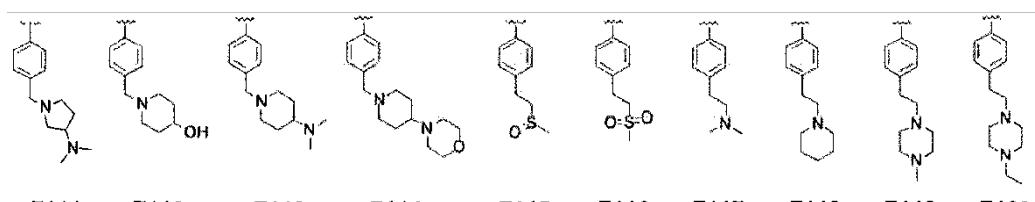
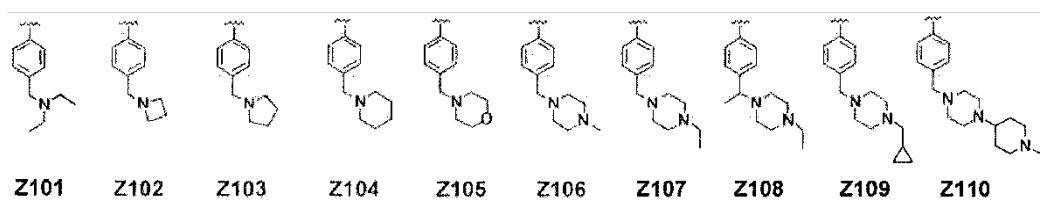
10



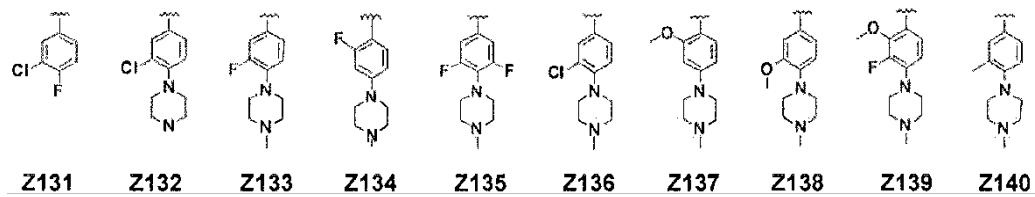
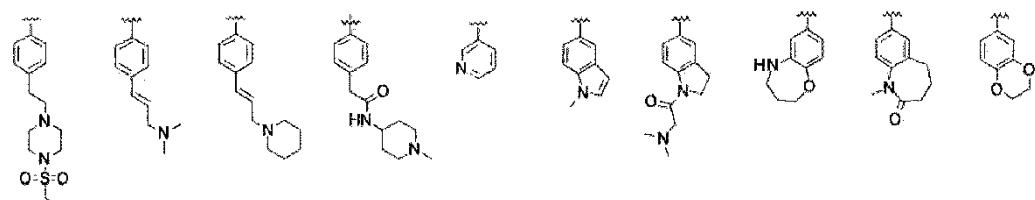
4

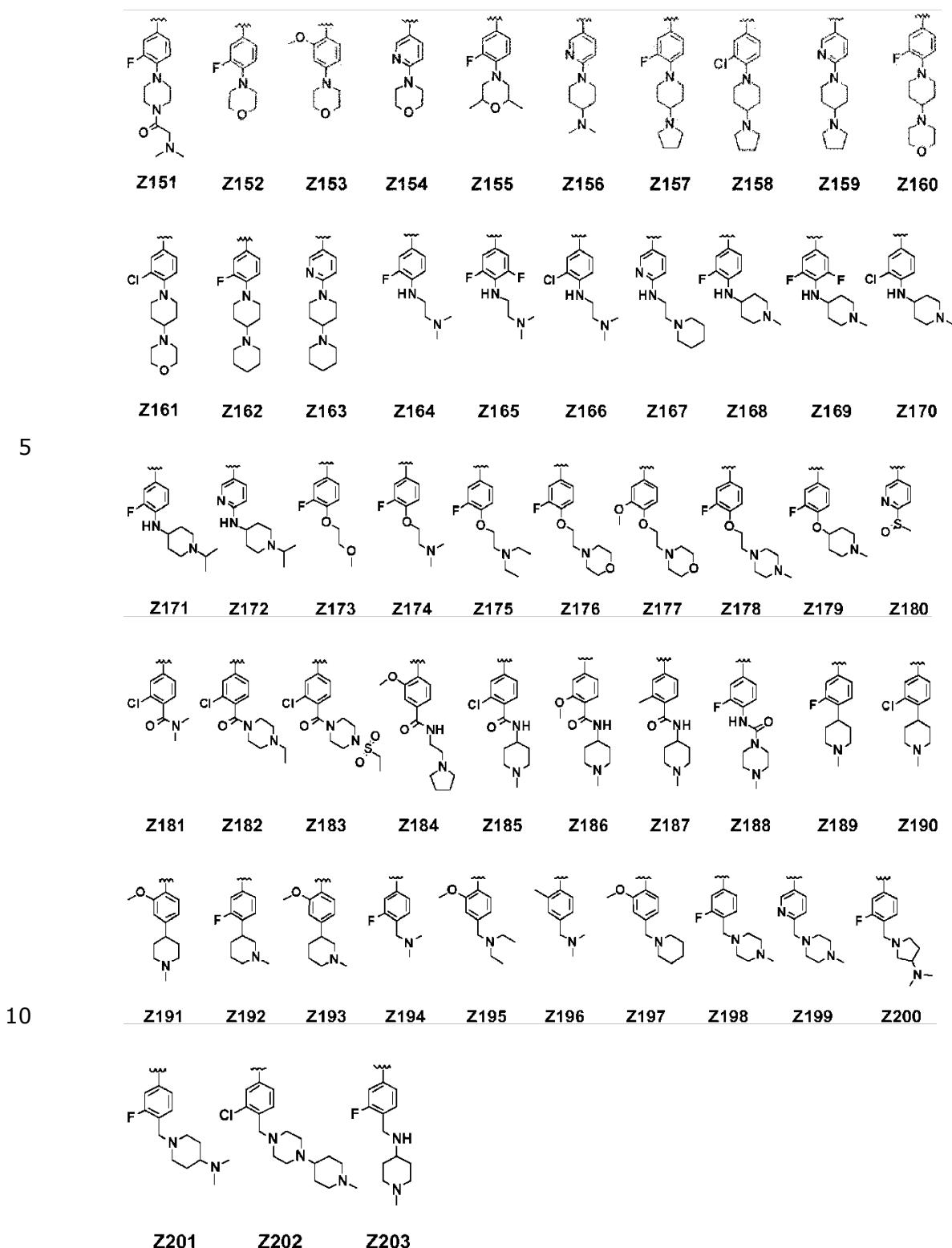


5



10





3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av:

- N*-(3-((2-((4-metylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((4-isopropylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 5 *N*-(3-((2-((4-morfolinofenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((dimethylamino)metyl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 10 *N*-(3-((2-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)metyl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((3-fluor-4-(1-metylpirazin-4-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 15 *N*-(3-((2-((4-(2-dimethylamino)etyl)amino)-3-fluorfenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((3-fluor-4-((1-metylpiridin-4-yl)amino)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 20 *N*-(3-((2-((3-metoksy-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid; og
 N-(3-((2-((4-sulfamoylfenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid.

4. Forbindelse ifølge krav 3 valgt fra gruppen bestående av:

- N*-(3-((2-((4-isopropylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 25 *N*-(3-((2-((4-morfolinofenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((dimethylamino)metyl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 30 *N*-(3-((2-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)metyl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((3-fluor-4-(1-metylpirazin-4-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- 35 *N*-(3-((2-((4-(2-dimethylamino)etyl)amino)-3-fluorfenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;
- N*-(3-((2-((3-fluor-4-((1-metylpiridin-4-yl)amino)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid;

N-(3-(2-(3-metoksy-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenylamino)-furo[3,2-d]pyrimidin-4-yloksy)-fenyl)-akrylamid; og
N-(3-((2-((4-sulfamoylfenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

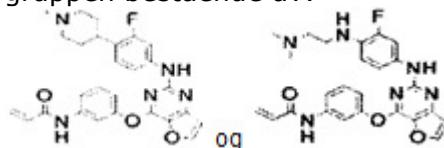
5. Forbindelse ifølge krav 3, hvorfor forbindelsen er *N*-(3-((2-((4-(4-metylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

6. Forbindelse ifølge krav 3, hvorfor forbindelsen er *N*-(3-((2-((4-(4-metylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid.

15

7. Forbindelsen ifølge krav 1, hvorfor forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av:



8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 til 7 som aktiv ingrediens.

20

9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i terapi.

25

10. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i forebygging eller behandling av kreft, tumorer, inflammatoriske sykdommer, autoimmune sykdommer eller immunologisk medierte sykdommer.

30

11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvorfor kreften eller tumorene er indusert av en epidermal vekstfaktorreceptor (EGFR) tyrosinkinase eller en mutant derav.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvorfor kreften, tumorene, de inflammatoriske sykdommene, de autoimmune sykdommene eller de immunologisk medierte sykdommene er mediert av minst én kinase valgt fra gruppen bestående av Brutons tyrosinkinase (BTK), janus kinase 3 (JAK3),

interleukin-2-induserende T-cellekinase (ITK), hvilende lymfocyttkinase (RLK) og benmargtyrosinkinase (BMX).

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvor i kreften, tumorene, de inflammatoriske sykdommene, de autoimmune sykdommene eller de immunologisk medierte sykdommene er mediert av unormalt aktiverte B-lymfocytter, T-lymfocytter eller begge.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, hvor de inflammatoriske sykdommene, de autoimmune sykdommene eller de immunologisk medierte sykdommene er artritt, reumatoid artritt, spondyloartropati, giktisk artritt, osteoartritt, juvenil artritt, annen artrittsykdom, lupus, systemisk lupus erythematosus (SLE), hudrelaterte sykdommer, psoriasis, eksem, dermatitt, atopisk dermatitt, smerte, lungesykdom, lungeinflamasjon, respiratorisk distress syndrom hos voksne (ARDS), pulmonal sarkoidose, kronisk inflammatorisk lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), kardiovaskulær sykdom, arterosklerose, myokardialt infarkt, kongestiv hjertesvikt, kardial reperfusjonsskade, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, irritabel tarmsyndrom, astma, Sjögrens syndrom, autoimmun thyroid sykdom, urtikaria (knidose), multippel sklerose, sklerodermi, organtransplantasjonsavstøting, heteroplastisk graft, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, diabetesassosiert sykdom, inflamasjon, inflammatorisk sykdom i bekkenet, allergisk rhinit, allergisk bronkitt, allergisk sinusitt, leukemi, lymfom, B-cellelymfom, T-cellelymfom, myelom, akutt lymfatisk leukemi (ALL), kronisk lymfatisk leukemi (CLL), akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myeloid leukemi (CML), hårcelleleukemi, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom, multippelt myelom, myelodysplastisk syndrom (MDS), myeloproliferative neoplasmer (MPN), diffust storcellet B-cellelymfom eller follikulært lymfom.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10 i forebygging eller behandling av inflammatoriske sykdommer, autoimmune sykdommer eller immunologisk medierte sykdommer valgt fra artritt, reumatoid artritt, spondyloartropati, giktisk artritt, osteoartritt, juvenil artritt, annen artrittsykdom, lupus, systemisk lupus erythematosus (SLE), hudrelatert sykdom, psoriasis, eksem, dermatitt, atopisk dermatitt, smerte, lungesykdom, lungeinflamasjon, respiratorisk distress syndrom hos voksne (ARDS), pulmonal sarkoidose, kronisk pulmonal

inflammatorisk sykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), kardiovaskulær sykdom, arterosklerose, myokardialt infarkt, kongestiv hjertesvikt, kardial reperfusjonsskade, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, irritabel tarmsyndrom, astma, Sjøgrens syndrom, autoimmun thyroid sykdom,
5 urtikari (knidose), multippel sklerose, sklerodermi, organtransplantasjonsavstøting, heteroplastisk graft, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, diabetesassosiert sykdom, inflamasjon, inflammatorisk sykdom i bekkenet, allergisk rhinitt, allergisk bronkitt, allergisk sinusitt, leukemi, lymfom, B-cellelymfom, T-cellelymfom, myelom, akutt lymfatisk leukemi (ALL), kronisk lymfatisk leukemi (CLL), akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myeloid leukemi (CML), hårcelleleukemi, Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom, multiplpelt myelom, myelodysplastisk syndrom (MDS), myeloproliferative neoplasmer (MPN), diffust storcellet B-cellelymfom eller follikulært lymfom, hvori
10 forbindelsen er *N*-(3-((2-((4-(4-metylpirazin-1-yl)fenyl)amino)furo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oksy)fenyl)akrylamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt
15 derav.