



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2668184 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

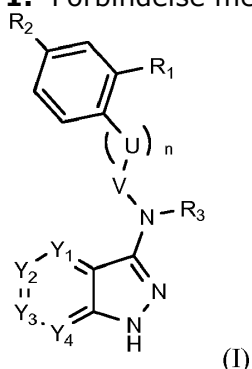
(21)	Translation Published	2018.06.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.10
(86)	European Application Nr.	12701884.4
(86)	European Filing Date	2012.01.27
(87)	The European Application's Publication Date	2013.12.04
(30)	Priority	2011.01.27, FR, 1150651
(84)	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	Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, FR-Frankrike
(72)	Inventor	KALOUN, El Bachir, 42 rue de Beaucru, F-31120 Roquettes, FR-Frankrike BEDJEGUELAL, Karim, 40 rue Henri Bergson, F-31400 Toulouse, FR-Frankrike RABOT, Rémi, Appartement B205 16 rue des Saules, F-31400 Toulouse, FR-Frankrike KRUCZYNSKI, Anna, 7 Résidence Castel Trompette, F-31450 Pompertuzat, FR-Frankrike SCHMITT, Philippe, 22 Chemin du Douyssat, Nailloux 31560, FR-Frankrike PEREZ, Michel, 45 chemin de la Pique, F-81100 Castres, FR-Frankrike RAHIER, Nicolas, 6 impasse bellevue, F-31450 Ayguesvives, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	DERIVATIVES OF AZAINDAZOLE OR DIAZAINDAZOLE TYPE AS MEDICAMENT
(56)	References Cited:	WO-A1-98/41525, WO-A2-2007/023110, KORBONITS D ET AL: "Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles; extension of the Boulton-Katritzky scheme", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, vol. 1, no. 3, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 759-766, XP002221091, ISSN: 0300-922X, DOI: 10.1039/P19820000759, KOCEVAR, M. ET AL.: "Neighbouring Group Participation in Formation of Condensed Azines. Formation of Pyrazolo(3,4-b)pyrazines, Isoxazolo(4,5-b)pyrazines and Isothiazolo(5,4-b)pyridine", MONATSHFTE FÜR CHEMIE, vol. 113, 1982, pages 731-744, XP002670953,, DE-A1-102004 061 288

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 følgende generelle formel (I):



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat av denne, en tautomer av denne eller en stereoisomer eller blanding av stereoisomerer av denne i hvilke som helst andeler, slik som en blanding av enantiomerer, særlig en racemisk blanding,

hvori:

10 - **Y₁** og **Y₄** hver representerer uavhengig av hverandre en CH-gruppe eller et nitrogenatom,

- **Y₂** representerer en C-X-Ar-gruppe og **Y₃** representerer et nitrogenatom eller en C-W-gruppe, eller **Y₂** representerer et nitrogenatom eller en CH-gruppe og **Y₃** representerer en C-X-Ar-gruppe,

15 på betingelse av at:

▪ minst én og maksimalt to **Y₁-**, **Y₂-**, **Y₃-** og **Y₄-**grupper representerer et nitrogenatom, og at

▪ **Y₂** og **Y₄** ikke kan representere et nitrogenatom samtidig,

20 - **Ar** representerer en aryl- eller heteroarylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra et halogenatom, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)haloalkyl, (C₁-C₆)haloalkoxy, (C₁-C₆)halotioalkoxy, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅ og R₂₆NR₂₇R₂₈, og/eller eventuelt fusjonert til en heterosyklus,

25 - X representerer en toverdig gruppe valgt fra O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂ og CH₂NR₄,

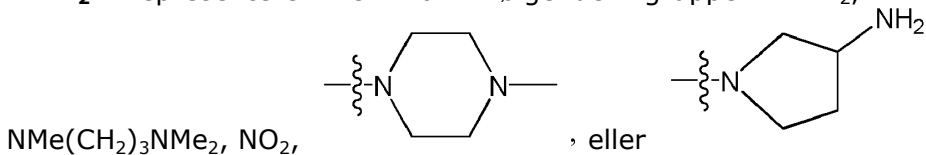
- **W** representerer en R₅-, SR₅-, OR₅- eller NR₅R₆-gruppe,

- **U** representerer en CH₂- eller NH-gruppe,

30 - **V** representerer C(O),

- **n** representerer 0,

- R_1 representerer et hydrogenatom eller en NR_7R_8 -gruppe,
- R_2 representerer én av følgende grupper: NH_2 , $NH(CH_2)_3NMe_2$,



- R_3 representerer H,
- 5 - R_4 , R_{11} til R_{25} og R_{27} til R_{28} hver representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en (C_1-C_6) alkylgruppe,
- R_5 og R_6 hver representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en (C_1-C_6) alkyl-, eventuelt substituert aryl- eller eventuelt substituert benzylgruppe,
- R_7 og R_8 hver representerer uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller en
- 10 eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl- eller (C_3-C_{12}) sykloalkylgruppe eller en eventuelt substituert heterosyklus, og
- R_{26} representerer en (C_1-C_6) alkylgruppe.

15 **2. Forbindelsen ifølge krav 1, karakterisert ved at:**

- Y_1 og/eller $Y_4 = N$,
- $Y_2 = CH$ eller $C-X-Ar$, og
- $Y_3 = C-W$ eller $C-X-Ar$.

20

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at X representerer en toverdlig gruppe valgt fra S , $S(O)$, $S(O)_2$, NR_4 , CH_2 , CH_2S , $CH_2S(O)$, $CH_2S(O)_2$, CH_2O , CH_2NR_4 , $NHS(O)_2$, SCH_2 , $S(O)CH_2$, $S(O)_2CH_2$, $S(O)_2NH$, OCH_2 , NR_4CH_2 , CH_2CH_2 , $CH=CH$ og $C\equiv C$; særlig fra S , $S(O)$, $S(O)_2$, NR_4 , CH_2 , SCH_2 , $S(O)CH_2$, $S(O)_2CH_2$, $S(O)_2NH$, CH_2CH_2 , $C\equiv C$, OCH_2 og NR_4CH_2 , hvori det første atomet i disse gruppene er bundet til atomet C i kjeden C-X-Ar.

25

4. Forbindelsen ifølge krav 3, karakterisert ved at X representerer en toverdlig gruppe valgt fra S , $S(O)_2$, CH_2 , SCH_2 , $S(O)_2CH_2$, $S(O)_2NH$, CH_2CH_2 og $C\equiv C$, hvori det første atomet i disse gruppene er bundet til atomet C i kjeden C-X-Ar.

30

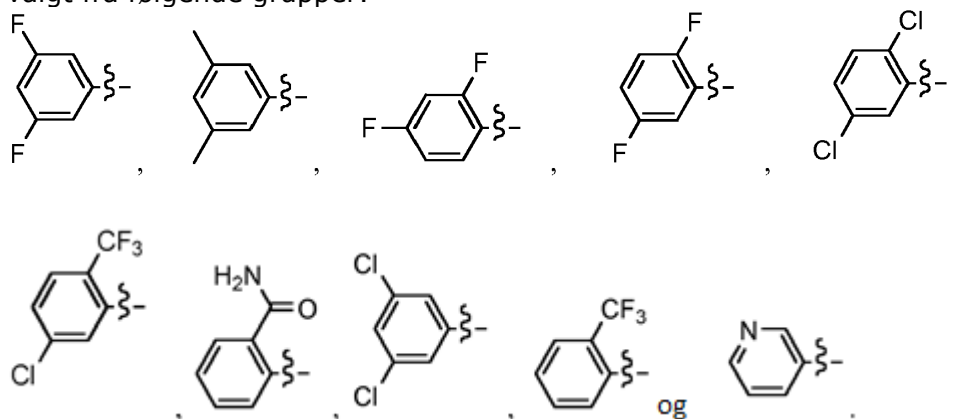
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at Ar representerer en arylgruppe, så som fenyl, eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt fra et halogenatom, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_1-C_6) halotioalkoxy, CN , NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $NR_{13}R_{14}$, CO_2R_{15} ,

35

CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃ og NR₂₄SO₂R₂₅; eller en pyridingruppe.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, **karakteriseret ved at Ar** repræsenterer en gruppe valgt fra følgende grupper:

5



10

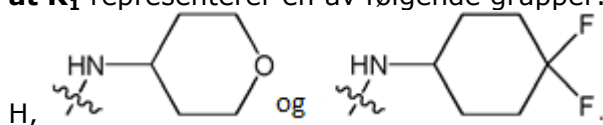
7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 6, **karakteriseret ved at W** repræsenterer en R₅-, SR₅-, OR₅- eller NR₅R₆-gruppe, der **R₅** og **R₆** repræsenterer uafhængig af hverandre et hydrogenatom eller en (C₁-C₆)alkylgruppe.

15

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 7, **karakteriseret ved at R₇** repræsenterer et hydrogenatom og **R₈** repræsenterer en eventuelt substitueret (C₃-C₁₂)sykloalkylgruppe eller en eventuelt substitueret heterosyklus.

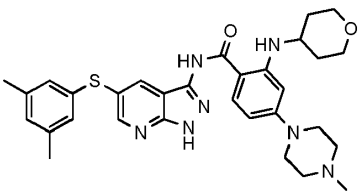
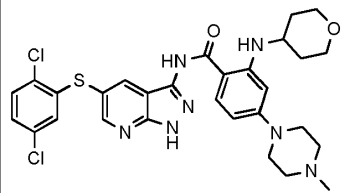
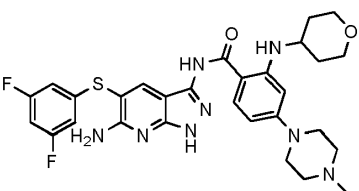
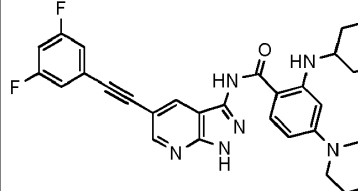
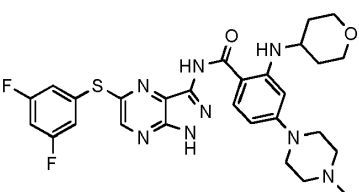
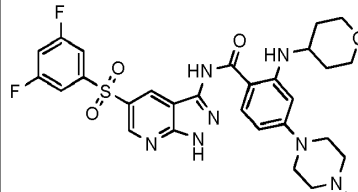
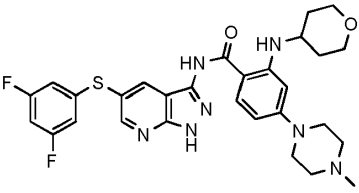
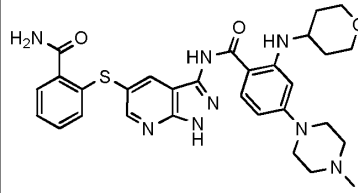
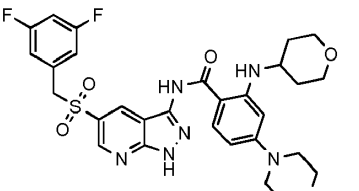
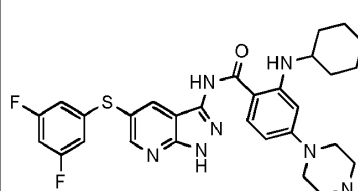
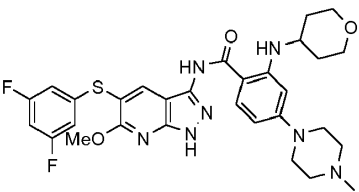
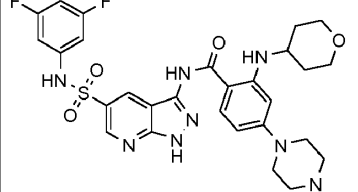
20

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8, **karakteriseret ved at R₁** repræsenterer én af følgende grupper:

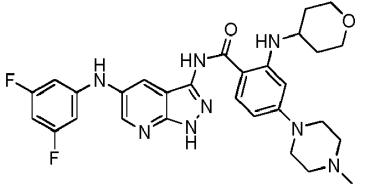
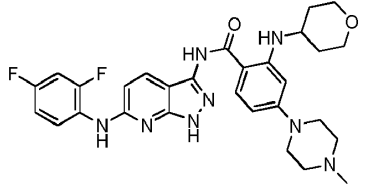
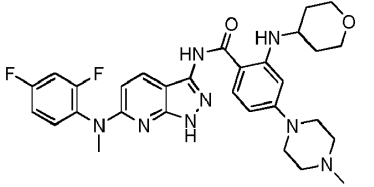
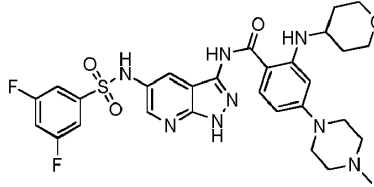
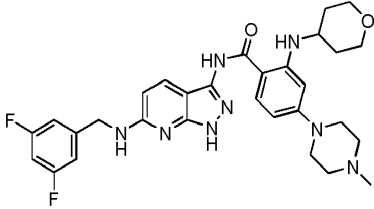
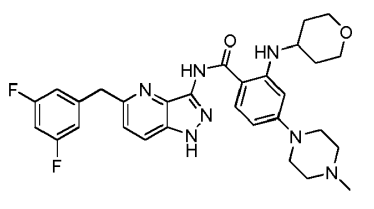
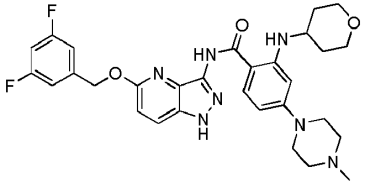
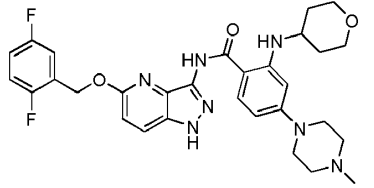
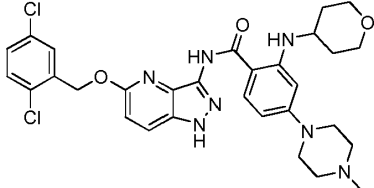
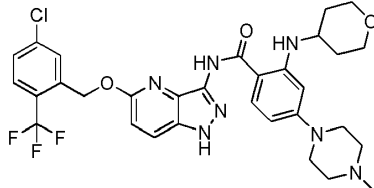
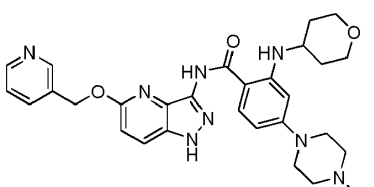
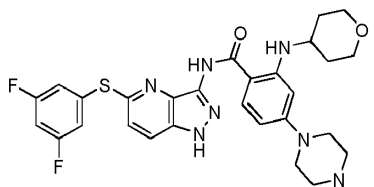
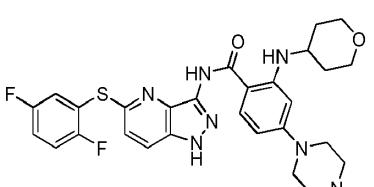
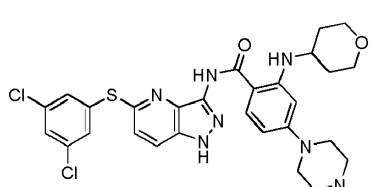


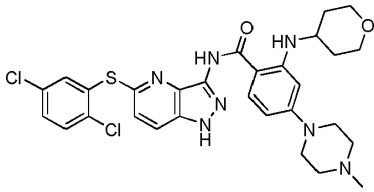
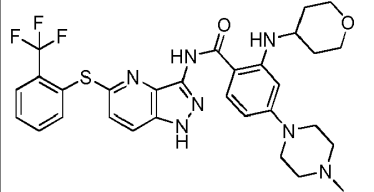
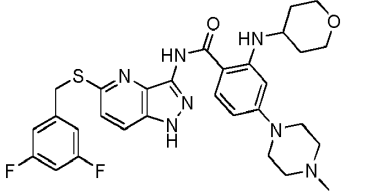
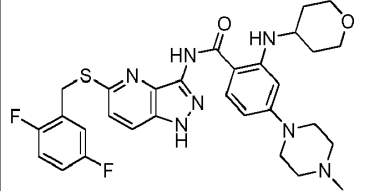
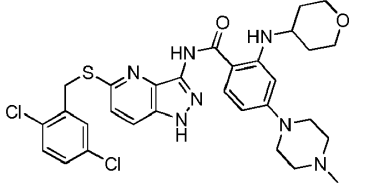
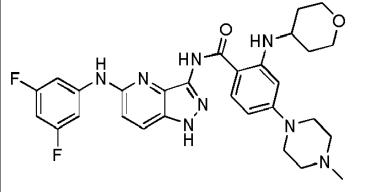
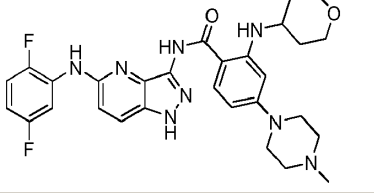
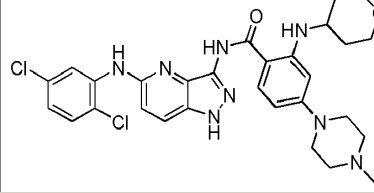
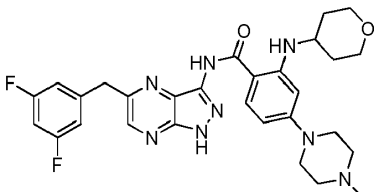
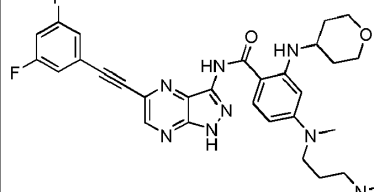
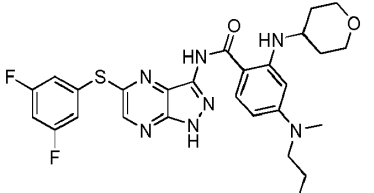
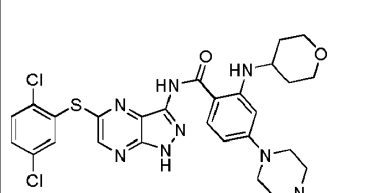
25

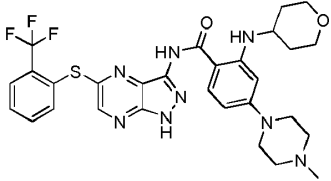
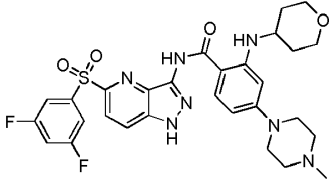
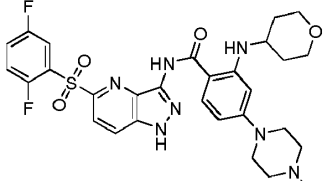
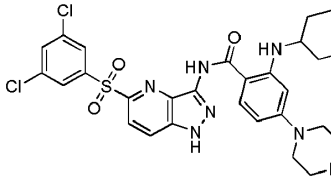
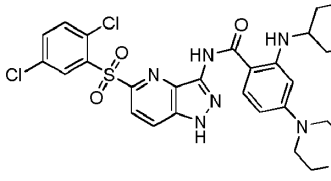
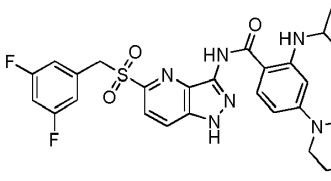
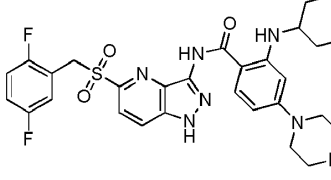
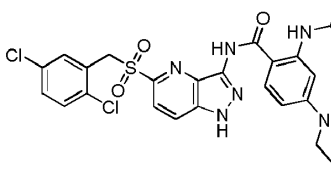
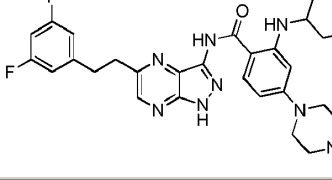
10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 9, **karakteriseret ved at** den er valgt fra følgende forbindelser:

14-2		14-10	
14-11		15	
27		27-1	
30		30-1	
30-3		30-4	
30-5		30-8	

30-9		30-10	
30-12		30-a	
31		35	
26-12		30-69	
27-2		27-3	
27-4		30-73	

14bis		30-70	
30-71		30-72	
27-5		30-13	
30-14		30-16	
30-18		30-20	
30-22		30-24	
30-26		30-28	

30-30		30-32	
30-34		30-36	
30-38		30-40	
30-42		30-44	
30-46		30-48	
30-50		30-51	

30-52		30-53	
30-55		30-57	
30-59		30-61	
30-63		30-66	
31-1			

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som legemiddel.

5

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som legemiddel beregnet for behandling av kreft, inflammasjon og neurodegenerative sykdommer så som Alzheimers sykdom, spesielt av kreft.

10

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som inhibitor for kinaser så som ALK, Abl og/eller c-Src.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse som legemiddel beregnet for behandling av den sykdom assosiert med en kinase så som ALK, Abl og/eller c-Src.

5

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

10

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, ytterligere omfattende minst én annen aktiv ingrediens, så som et antikreftmiddel.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende:

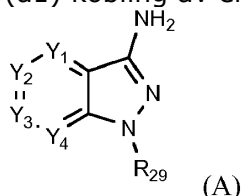
15

- (i) minst én forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og
- (ii) minst én annen aktiv ingrediens, så som et antikreftmiddel, som et kombinasjonsprodukt for simultan, separat eller sekvensiell anvendelse.

20

18. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, omfattende følgende etterfølgende trinn:

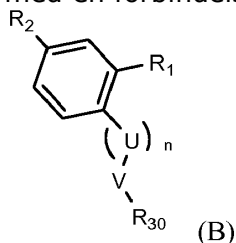
(a1) kobling av en forbindelse med følgende formel (A):



hvor \mathbf{Y}_1 , \mathbf{Y}_2 , \mathbf{Y}_3 og \mathbf{Y}_4 er som definert i krav 1 og \mathbf{R}_{29} representerer et hydrogenatom eller N-beskyttelsesgruppe,

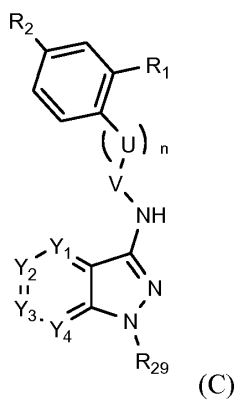
25

med en forbindelse med følgende formel (B):



hvor \mathbf{R}_1 , \mathbf{R}_2 , \mathbf{U} , \mathbf{V} og \mathbf{n} er som definert i krav 1 og $\mathbf{R}_{30}=\text{OH}$ eller en fraspaltelig gruppe så som Cl,

for å oppnå en forbindelse med følgende formel (C):



hvori Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , U , V og n er som definert i krav 1 og R_{29} er som definert ovenfor,

- 5 (b1) eventuelt avbeskyttelse av nitrogenatomet som bærer en R_{29} -gruppe som representerer en N-beskyttelsesgruppe, for oppnå en forbindelse med formel (I),
 (c1) eventuelt å danne et salt av forbindelsen med formel (I) oppnådd i det foregående trinnet, for å oppnå et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.