



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2670401 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

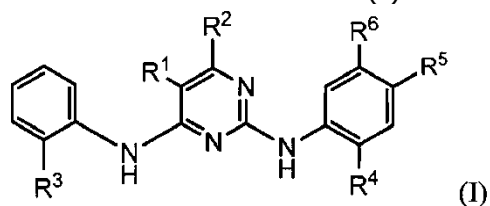
(21)	Translation Published	2015.11.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.06.10
(86)	European Application Nr.	12703670.5
(86)	European Filing Date	2012.02.02
(87)	The European Application's Publication Date	2013.12.11
(30)	Priority	2011.02.02, US, 201161438878 P
(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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	LI, Nanxin, Genomics Institute of the Novartis ResearchFoundation10675 John Jay Hopkins DriveSan Diego, California 92121, US-USA HARRIS, Jennifer L., Genomics Institute of the Novartis ResearchFoundation10675 John Jay Hopkins DriveSan Diego, California 92121, US-USA McNAMARA, Peter, Genomics Institute of the Novartis ResearchFoundation10675 John Jay Hopkins DriveSan Diego, California 92121, US-USA SUN, Fangxian, 4 Cedarwood Lane, MelroseMassachusetts 02176, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS OF USING ALK INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/073687 LI YONGJUN ET AL: "Evaluation of EML4-ALK fusion proteins in non-small cell lung cancer using small molecule inhibitors.", NEOPLASIA, vol. 13, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 1- 11, XP002672742, NEW YORK, N.Y. ISSN: 1476-5586 SEN ZHANG ET AL: "Crizotinib-Resistant Mutants of EML4-ALK Identified Through an Accelerated Mutagenesis Screen", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 78, no. 6, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 999-1005, XP055023162, ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01239.x KATAYAMA RYOHEI ET AL: "Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non- small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 108, no. 18, May 2011 (2011-05), pages 1-6, XP002672743, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019559108

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)



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor R^1 er halo;

R^2 er H;

R^3 er SO_2R^7 hvor R^7 er C_{1-6} -alkyl;

R^4 er C_{1-6} -alkoksy;

10 R^5 er piperidinyll eventuelt substituert med C_{1-6} -alkyl;

R^6 er C_{1-6} -alkyl; eller

R^5 og R^6 sammen med karbonatomene til hvilke de er festet danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring omfattende som har 1-2 heteroatomer valgt fra N, O og S;

15 for bruk i en fremgangsmåte for å behandle en EML4-ALK⁺ ikke-småcellet lungekreft, og eventuelt resistent mot crizotinib.

2. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 1, hvor R^1 i formel (I) er klor.

20

3. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R^4 i formel (I) er isopropoksy.

4. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R^5 og R^6 i formel (I) sammen med karbonatomene til hvilke de er festet danner $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-$, hvor R^8 er hydrogen eller piperidinyll, eventuelt substituert med C_{1-6} -alkyl.

25

5. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen:

30

5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin;

5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-2-yl)fenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-2-yl)fenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

(R)-5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-2-yl)fenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)fenyl) pyrimidin-2,4-diamin;

5 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-3-yl)fenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl) fenyl)pyrimidin-2,4-diamin; og

6-{5-klor-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoksy-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

6. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 5, hvori forbindelsen er 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2,4-diamin.

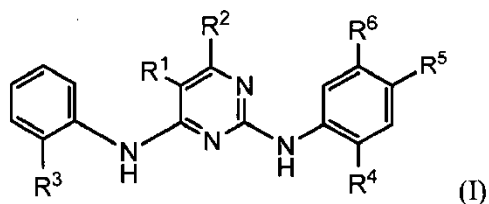
15

7. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 5, hvori forbindelsen er 6-{5-klor-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoksy-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-on.

20

8. Forbindelsen for bruk i en fremgangsmåte for behandling ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori forbindelsen er til behandling av et menneske eller dyr.

9. Bruken av en forbindelse med formel (I)



25

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvori R^1 er halo;

R^2 er H;

R^3 er SO_2R^7 hvori R^7 er C_{1-6} -alkyl;

R^4 er C_{1-6} -alkoksy;

30

R^5 er piperidinyI eventuelt substituert med C_{1-6} -alkyl;

R^6 er C_{1-6} -alkyl; eller

R^5 og R^6 sammen med karbonatomene til hvilke de er festet danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring omfattende som har 1-2 heteroatomer valgt fra N, O og S;

for fremstilling av et medikament for behandling av EML4-ALK⁺ ikke-småcellet lungekreft, og eventuelt resistent mot crizotinib.