



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2718290 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.04
(86)	European Application Nr.	12780531.5
(86)	European Filing Date	2012.06.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2011.06.07, US, 201161520256 P 2011.11.22, US, 201161562700 P 2012.04.30, US, 201261640139 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
(73)	Proprietor	Clevexel Pharma, 19, avenue du Professeur Cadiot, 94700 Maisons-Alfort, FR-Frankrike
(72)	Inventor	BECKER, Oren, M., 12 Motza Haqetana, 90805 Mevasseret Zion, IL-Israel BLOCH, Itai, Hanasi Harishon 52/a St., Rehovot, IL-Israel BEN-ZEEV, Efrat, Barak 48 St., 26316 Kiryat Motzkin, IL-Israel SHITRIT, Alina, Gruniman 34, 69972 Tel-aviv, IL-Israel YACOVAN, Avihai, Tzukermann 10/c St., 70700 Gedera, IL-Israel GAZAL, Sharon, Saadia Sharabi 6/3, Rehovot, IL-Israel BEHAR, Vered, P.o. Box 15407, 90815 Moshav Bet Zayit, IL-Israel KONSON, Alexander, 7/1 Meir Grossman Str., 84633 Beersheba, IL-Israel SCHUTZ, Nili, Hovevi Zion 22, 63346 Tel-aviv, IL-Israel MIRILASHVILI, Sima, Sigalon 10, 71510 Lod, IL-Israel GOLAN, Gali, P.o. 21, 90855 Shoveva, IL-Israel
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING A KINASE
(56)	References Cited:	WO-A1-00/33841 WO-A2-2008/027584 DATABASE Chemical Abstracts, Chemi [Online] 10 April 1978 (1978-04-10), SAWHNEY ET AL: "Thiazole derivatives: Part II. Synthesis of some 2,4'- and 4,4-bithiazolyl derivatives as potential anti-inflammatory agents", XP002151291, retrieved from CHEMICAL Database accession no. 88-105204 ALEXANDRU SILBERG ET AL: "Neue Chloramphenicol-Analoga mit Thiazolring I. Synthese von 2-Dichloracetamino-1-[2-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3)", CHEMISCHE

BERICHTE, vol. 97, no. 7, 1 July 1964 (1964-07-01), pages 1915-1920, XP055047212, ISSN: 0009-2940, DOI: 10.1002/cber.19640970720

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 February 2007 (2007-02-14), XP002689154, Database accession no. 920808-12-4

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 25 May 2010 (2010-05-25), XP002689155, Database accession no. 1225040-09-4

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 February 2007 (2007-02-13), XP002689156, Database accession no. 920727-51-1

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 August 2009 (2009-08-02), XP002689157, Database accession no. 1171479-17-6

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 March 2008 (2008-03-20), XP002689158, Database accession no. 1009224-99-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 March 2008 (2008-03-19), XP002689159, Database accession no. 1008917-13-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 March 2006 (2006-03-30), XP002689160, Database accession no. 878580-71-3

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 February 2007 (2007-02-13), XP002689161, Database accession no. 920630-86-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 March 2007 (2007-03-02), XP002689162, Database accession no. 924412-45-3

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 February 2007 (2007-02-13), XP002689163, Database accession no. 920589-44-2

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 March 2006 (2006-03-30), XP002689164, Database accession no. 878564-95-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 October 2007 (2007-10-09), XP002689165, Database accession no. 949641-88-7

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 March 2008 (2008-03-19), XP002689166, Database accession no. 1008916-98-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 March 2008 (2008-03-20), XP002689167, Database accession no. 1009225-18-6

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 March 2008 (2008-03-20), XP002689168, Database accession no. 1009195-91-8

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 December 2008 (2008-12-10), XP002689169, Database accession no. 1082576-16-6

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 December 2008 (2008-12-09), XP002689170, Database accession no. 1082489-74-7

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 December 2008 (2008-12-09), XP002689171, Database accession no. 1082414-55-8

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 December 2008 (2008-12-09), XP002689172, Database accession no. 1082312-41-1

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 February 2007 (2007-02-08), XP002689173, Database accession no. 919914-43-5

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 May 2011 (2011-05-16), XP002689174, Database accession no. 1295434-04-6

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 25 May 2011 (2011-05-25), XP002689175, Database accession no. 1300397-30-1

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 April 2011 (2011-04-11), XP002689176, Database accession no. 1278470-34-0

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 August 2009 (2009-08-03), XP002689177, Database accession no. 1172002-18-4

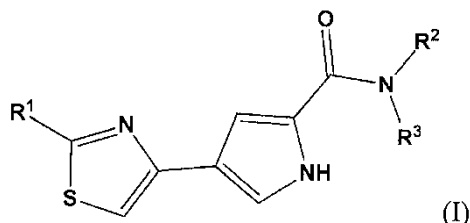
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 April 2007 (2007-04-20), XP002689178, Database accession no. 931076-94-7

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 April 2007 (2007-04-22), XP002689179, Database accession no. 931598-40-2

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 farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller polymorf derav, hvor:

R^1 er valgt fra gruppen bestående av en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, eller heteroalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkenyl, en heterocykloalkyl, et amin, en aryl og en heteroaryl, hvor nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl, amin eller heteroaryl er usubstituert eller med én eller flere R^a ,

hvor R^a er uavhengig ved hver forekomst valgt fra gruppen bestående av:

- a) en en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl,
- b) en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl,
- c) en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl,
- d) en lineær eller forgrenet, C_1 - C_6 haloalkyl,
- e) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 alkoksy eller aryloksy,
- f) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 haloalkoksy,
- g) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 alkylsulfonfyl,
- h) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 tioalkyl eller tioaryl, hvor nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, og aryl i a)-h) er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
- i) en C_3 - C_8 cykloalkyl, hvor nevnte cykloalkyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
- j) en C_3 - C_8 cykloalkenyl, hvor nevnte cykloalkenyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
- k) en aryl, hvor nevnte aryl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,

- l) en heteroaryl, hvor nevnte heteroaryl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
 m) en heterocykloalkyl, hvor nevnte heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
 5 n) hydroksyl,
 o) cyano,
 p) amino,
 q) nitro,
 r) halogen,
 10 s) COR^b ,
 t) $COOR^b$,
 u) $CONR^bR^c$,
 v) $NHCOR^b$, og
 w) NR^bR^c

15 eller sammen danner to R^a med atomene som de er bundet til, en fem- eller seks-leddet heterocykloalkyl, en aryl eller heteroaromatisk ring;
 hvor R^b og R^c er, hver uavhengig, hydrogen eller en gruppe valgt fra halogen, $C(O)CH_3$, CF_3 , en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet
 20 C_2 - C_6 akenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkenyl, en heterocykloalkyl, en aryl og en heteroaryl;
 hvor nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl eller heteroaryl er usubstituert eller substituert med én eller flere R^d , hvor
 R^d er uavhengig ved hver forekomst valgt fra gruppen bestående av en lineær
 25 eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 akenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkenyl,
 heterocykloalkyl, en aryl, et dialkylamin, et monoalkylamin, og en heteroaryl;
 eller sammen danner to R^b med atomene som de er bundet til, en fem- eller seks-leddet heterocykloalkylring;
 30 R^2 og R^3 er enten

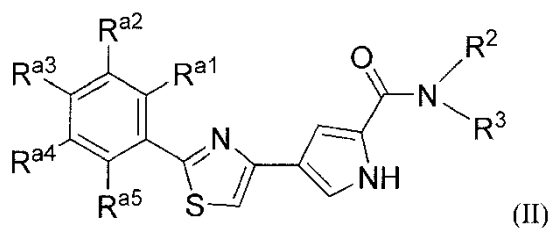
(i) hver uavhengig, valgt fra gruppen bestående av et hydrogen, en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8
 35 cykloalkenyl, og en heterocykloalkyl;
 eller

(ii) sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en fem-, seks- eller sju-leddet heterocykloalkyl eller heteroaromatisk ring, hvor nevnte

ring er usubstituert;

og hvor aryl betyr fenyl og naftyl, heterocykloalkyl betyr enhver stabil monocyklisk, bicyklisk eller tricyklisk ring som er mettet og omfatter karbonatomer og én eller flere ringheteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel, og heteroaryl betyr en stabil 5-, 6-, eller 7-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk heterocyklisk ring eller 7-, 8-, 9-, 10-, 11- eller 12-leddet bicyklisk, aromatisk, heterocyklisk ring som består av karbonatomer og én eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen, og svovel; for anvendelse som et farmasøytisk middel.

2. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 1, eller formel II:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller polymorf derav, hvor R^{a1} ,

R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , og R^{a5} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av:

- a) en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl,
- b) en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl,
- c) en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl,
- d) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 haloalkyl,
- e) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 alkoksy eller aryloksy,
- f) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 haloalkoksy,
- g) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 alkylsulfonfyl,
- h) en lineær eller forgrenet, mettet eller umettet C_1 - C_6 tioalkyl eller tioaryl, hvor nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl og aryl i a)-h) er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
- i) en C_3 - C_8 cykloalkyl, hvor nevnte cykloalkyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,
- j) en C_3 - C_8 cykloalkenyl, hvor nevnte cykloalkenyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,

k) en aryl, hvor nevnte aryl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,

l) en heteroaryl, hvor nevnte heteroaryl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,

m) en heterocykloalkyl, hvor nevnte heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert uavhengig ved hver forekomst med én eller flere R^b ,

n) hydroksyl,

o) cyano,

p) amino,

q) nitro,

r) halogen,

s) COR^b ,

t) $COOR^b$,

u) $CONR^bR^c$,

v) $NHCOR^b$,

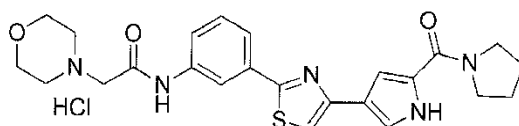
w) NR^bR^c , og

x) hydrogen,

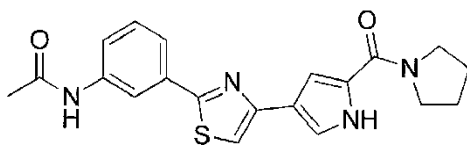
eller to av R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} og R^{a5} sammen med atomene som de er bundet til, danner en fem- eller seks-leddet heterocyklisk, en aryl eller heteroaromatisk ring; hvor R^b og R^c er, hver uavhengig, hydrogen eller en gruppe valgt fra halogen, CF_3 , $C(O)CH_3$, en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkenyl, heterocykloalkyl, en aryl og en heteroaryl; hvor nevnte alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocykloalkyl, aryl eller heteroaryl er usubstituert eller med én eller flere R^d , hvor R^d er uavhengig ved hver forekomst valgt fra gruppen bestående av en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkenyl, en lineær eller forgrenet C_2 - C_6 alkynyl, en C_3 - C_8 cykloalkyl, en C_3 - C_8 cykloalkenyl, heterocykloalkyl, en aryl, et dialkylamin, et monoalkylamin, og en heteroaryl; to R^b med atomene som de er bundet til, danner en fem- eller seks-leddet heterocykloalkyl ring.

3. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 1 eller 2, hvor R^2 og R^3 er hver uavhengig valgt fra en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkyl, hydrogen, og C_3 - C_8 C_3 - C_8 cykloalkyl, eller R^2 og R^3 sammen med det nitrogenatom som de er bundet til, danner en fem-, seks- eller syv-leddet heterocykloalkyl.

4. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 3, hvor R^2 og R^3 sammen med det nitrogenatom som de er bundet til, danner en pyrrolidin- eller piperidinring.
- 5 5. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 4, hvor R^2 og R^3 sammen med det nitrogenatom som de er bundet til, danner en pyrrolidinring.
6. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} og R^{a5} er hver uavhengig valgt fra hydrogen, NHCOR^b, C₁-C₆ alkoksy, halogen, hydroksyl, C₁-C₆ alkyl, CF₃ og NR^bR^c.
- 10 7. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 6, hvor en av R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} og R^{a5} er NHCOR^b og de resterende R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} og R^{a5} er hydrogen.
- 15 8. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 7, hvor R^{a4} ikke er hydrogen.
9. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 8, hvor R^{a4} er valgt fra hydrogen, NHCOR^b, metoksy, metyl og klor.
- 20 10. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor R^b er valgt fra en lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, usubstituert C₃-C₈ cykloalkyl, usubstituert aryl og usubstituert heterosykloalkyl, hvor nevnte C₁-C₆ alkyl er usubstituert eller substituert med en eller flere R^d .
- 25 11. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 10, hvor R^b er -CH₂R^d.
- 30 12. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 11, hvor R^d er morfolin.
13. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 1, for fremstilling av 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pyrrolidin-1-karbonyl)-1H-pyrrol-3-yl)thiazol-2-yl)fenyl)acetamid med formelen:
- 35



14. En forbindelse for anvendelse som farmasøytisk middel ifølge krav 1, som er N-(3-(4-(5-(pyrrolidin-1-karbonyl)-1H-pyrrol-3-yl)thiazol-2-yl)fenyl)acetamid med formel:



5

15. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, for anvendelse som tyrosinkinase-inhibitor-reaksjonsveier for å forebygge eller behandle en kreft og/eller en celleproliferativ lidelse.

- 10 **16.** Forbindelse ifølge krav 15, for anvendelse for forebygging eller behandling av leukemi, slik som myelofibrose eller akutt myelogen leukemi (AML), lymfom, polycytemi vera (erythremia), trombocytomi, lungekreft, tykktarmskreft, kreft i bukspyttkjertelen, prostatakreft, hudkreft, eggstokk-kreft, brystkreft, autoimmune sykdommer slik som transplantatavvisning, revmatoid artritt, psoriatisk artritt,
- 15 amyotrofisk lateral sklerose, psoriasis, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, ankyloserende spondylitt og tørre øyne-lidelse.