



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2727918 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

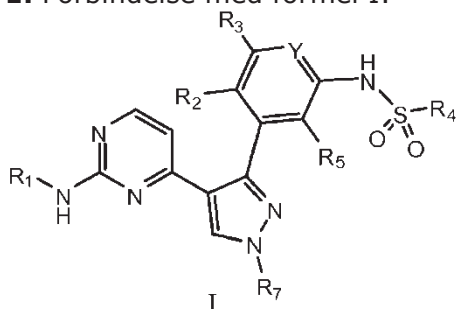
(21)	Translation Published	2017.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.12
(86)	European Application Nr.	14152945.3
(86)	European Filing Date	2010.08.27
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.07
(30)	Priority	2009.08.28, US, 238073 P 2010.03.11, US, 313039 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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(62)	Divided application	EP2470526, med inndato 2010.08.27
(73)	Proprietor	Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA
(72)	Inventor	Huang, Shenlin, 5768 Cape Jewels Trail, San Diego, CA 92130, US-USA Jin, Xianming, 3516 Sleeping Meadow Way, San Ramon, CA 94582, US-USA Liu, Zuosheng, 3911 Tynebourne Circle, San Diego, CA 92130, US-USA Poon, Daniel, 54 Lake Avenue, Piedmont, CA 94611, US-USA Tellew, John, 617 Caminito de la Costa, La Jolla, CA 92037, US-USA Wan, Yongqin, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA Wang, Xing, 10445 Monterey Ridge Drive, San Diego, CA 92127, US-USA Xie, Yongping, 12596 Brickella Street, San Diego, CA 92129, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Compounds and Compositions as Protein Kinase Inhibitors
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/010154 WO-A2-2008/045627 WO-A2-2009/016460 WO-A2-2009/115572 MCCUBREY JAMES A ET AL: "Emerging MEK inhibitors.", EXPERT OPINION ON EMERGING DRUGS JUN 2010, vol. 15, no. 2, June 2010 (2010-06), pages 203-223, ISSN: 1744-7623 FRÉMIN CHRISTOPHE ET AL: 'From basic research to clinical development of MEK1/2 inhibitors for cancer therapy.' JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY 2010 vol. 3, 8, 2010, page 11PP ISSN: 1756-8722 ANONYMOUS: 'A Study of ARRY-438162 in Patients With Rheumatoid Arthritis' CLINICALTRIALS.GOV, [Online] clinicaltrials.gov Retrieved from the Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00650767?term=array-438162&rank=1> [retrieved on 2008-03-31] ANONYMOUS: 'MEK Inhibitor MSC1936369B Plus FOLFIRI in Second Line K-Ras Mutated Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)' CLINICALTRIALS.GOV, [Online] Retrieved from the Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01085331?term=MSC1936369B&rank=2> [retrieved on 2010-03-04]

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:



i hvilken:

Y er valgt fra N og CR₆;

R₁ er -CH₂CHMeNH(CO)OMe;

R₂, R₃, R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra hydrogen, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy og halo-substituert-C₁₋₄alkoksy; under forutsetning av at når R₅ er fluor, er ikke både R₃ og R₆ hydrogen;

R₄ er valgt fra -R₉ og -NR₁₀R₁₁; hvori R₉ er valgt fra C₁₋₆alkyl, C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl, aryl og heteroaryl; hvori alkylet, sykloalkylet, heterosykloalkylet, arylet eller heteroarylet til R₉ eventuelt er substituert med 1 til 3 radikaler uavhengig valgt fra halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy og halo-substituert-C₁₋₄alkoksy; og R₁₀ og R₁₁ er uavhengig valgt fra hydrogen og R₉;

R₇ er valgt fra C₁₋₄alkyl, C₃₋₅sykloalkyl og C₃₋₅heterosykloalkyl; hvori alkylet, sykloalkylet eller heterosykloalkylet til R₇ eventuelt er substituert med 1 til 3 radikaler uavhengig valgt fra halo, cyano, hydroksyl, C₁₋₄alkyl, halo-substituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy og halo-substituert-C₁₋₄alkoksy; eller R₇ er hydrogen;

og N-oksiderivatene, tautomerene og de farmasøytisk akseptable saltene og solvatene (f.eks. hydrater) av slike forbindelser.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R₇ er valgt fra C₁₋₄alkyl, C₃₋₅sykloalkyl og C₃₋₅heterosykloalkyl; hvori alkylet, sykloalkylet eller heterosykloalkylet til R₇ eventuelt er substituert med 1 til 3 radikaler uavhengig valgt fra halo, cyano, hydroksyl, C₁₋₄alkyl, halo-substituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy og halo-substituert-C₁₋₄alkoksy.

3. Forbindelsen ifølge hvilket som helst foregående kravene i hvilken R₄ er -R₉; hvori R₉ er valgt fra C₁₋₃alkyl og C₃₋₈sykloalkyl; hvori alkylet eller sykloalkylet til

R₉ eventuelt er substitueret med 1 til 3 radikaler uafhængig valgt fra halo og halo-substitueret-C₁₋₄alkyl.

4. Forbindelsen ifølge krav 3 i hvilken:

R₂ er valgt fra hydrogen og fluor;

R₃ er valgt fra klor, fluor og metyl;

R₅ er valgt fra hydrogen, klor og fluor;

Y er valgt fra N og CR₆; og

R₆ er valgt fra hydrogen og fluor.

5. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra:

metyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-etansulfonamido-2,4-difluorfenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]karbamat;

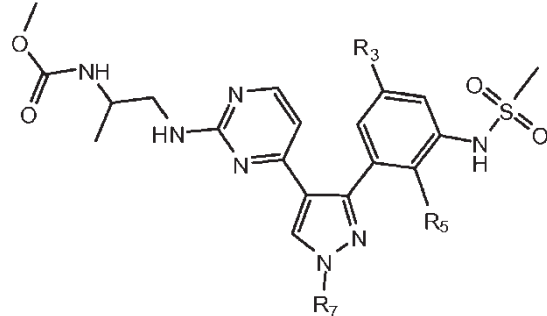
metyl N-[(2S)-2-({4-[3-(5-klor-2-fluor-3-metansulfonamidofenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propyl]karbamat;

metyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-klor-2-fluor-3-metansulfonamidofenyl)-1-(oksan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]karbamat;

metyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-klor-2-fluor-3-metansulfonamidofenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]karbamat; og

6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse med formel

1b:



Ib

i hvilken:

R₃ er valgt fra klor, fluor og metyl;

R₅ er valgt fra fluor og klor; og

R₇ er valgt fra etyl og isopropyl.

7. Farmasøytisk sammensætning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6, blandet med minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori eksipienten er valgt fra gruppen bestående av maisstivelse, potetstivelse, tapiokastivelse, stivelsespasta, pregelatinisert stivelse, sukkere, gelatin, naturlige gummier, syntetiske gummier, natriumalginat, alginisyre, tragakant, guar gummi, cellulose, etylcellulose, celluloseacetat, karboksymetylcellulosekalsium, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumaluminiumsilikat, polyvinylpyrrolidon, talkum, kalsiumkarbonat, pulverisert cellulose, dekstrater, kaolin, mannitol, silisiumsyre, sorbitol, agar-agar, natriumkarbonat, krysskarmellosenatrium, krospovidon, polakrilinkalium, natriumstivelsesglykolat, leirer, natriumstearat, kalsiumstearat, magnesiumstearat, stearinsyre, mineralolje, lett mineralolje, glyserin, sorbitol, mannitol, polyetylenglykol, andre glykoler, natriumlaurylsulfat, hydrogenert vegetabilsk olje, peanøttolje, bomullsfrøolje, solsikkeolje, sesameolje, olivenolje, maisolje, soyabønneolje, sinkstearat, natriumoleat, etyloleat, etyllaureat, silika og kombinasjoner derav.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, ytterligere omfattende et ytterligere terapeutisk middel.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, hvori det ytterligere terapeutiske middelet er valgt fra en antikreftforbindelse, et analgetikum, et antiemetikum, et antidepressivum og et antiinflammatorisk middel.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7–10 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.

12. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1–6 i fremstillingen av et medikament for behandling av kreft.

13. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 11 eller anvendelsen ifølge krav 12, hvori kreften som skal behandles, er valgt fra gruppen bestående av lungekarsinom, pankreaskarsinom, blærekarsinom, kolonkarsinom, myeloide lidelser, prostatakreft, kreft i skjoldbruskkjertelen, melanom, adenomer og karsinomer i eggstokkene, øyet, leveren, galleveiene og nervesystemet.

14. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 11 eller anvendelsen ifølge krav 12, der fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering til individet av et ytterligere terapeutisk middel, eventuelt hvori det ytterligere terapeutiske middelet administreres til individet samtidig med forbindelsen.

15. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 11 eller anvendelsen ifølge krav 12, der fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering til individet av et ytterligere terapeutisk middel, eventuelt hvori det ytterligere terapeutiske middelet administreres til individet sekvensielt med forbindelsen.

16. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 15 eller anvendelsen ifølge krav 15, hvori forbindelsen med formel I er metyl-N-[(2S)-1-({4-[3-(5-klor-2-fluor-3-metansulfonamidofenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]karbamat.

17. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16, hvori:

(a) det ytterligere terapeutiske middelet omfatter et antikreftlegemiddel, et smertestillende legemiddel, et antiemetikum, et antidepressivum eller et antiinflammatorisk middel; eller

(b) det ytterligere terapeutiske middelet er en annen Raf-kinasehemmer eller en hemmer av MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteinkinase C, en MAP-kinase, en MAPK-kinase eller ERK; eller

(c) en MEK-inhibitor valgt fra: AS703026; MSC1936369B; GSK1120212; AZD6244; PD-0325901; ARRY-438162; RDEA119; GDC0941; GDC0973; TAK-733; RO5126766 og XL-518.

18. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 17, hvori kreften er melanom eller kolorektal kreft.

19. Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller anvendelsen ifølge krav 18, hvori melanomet er metastatisk melanom, eller den kolorektale kreften er kolonkarsinom

- 5 **20.** Forbindelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 19, hvori forbindelsen er for behandling av en tilstand mediert ved Raf-kinase, eventuelt hvori Raf-kinasen er en mutant b-Raf-kinase slik som b-Raf(V600E).