



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2796460 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 487/04 (2006.01)*  
*A61K 31/519 (2006.01)*  
*A61P 3/10 (2006.01)*  
*A61P 7/00 (2006.01)*  
*A61P 17/00 (2006.01)*  
*A61P 17/06 (2006.01)*  
*A61P 19/02 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*  
*A61P 27/02 (2006.01)*  
*A61P 29/00 (2006.01)*  
*A61P 31/12 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 37/00 (2006.01)*  
*A61P 37/06 (2006.01)*  
*A61P 37/08 (2006.01)*  
*C07D 209/44 (2006.01)*  
*C07D 209/52 (2006.01)*  
*C07D 217/06 (2006.01)*  
*C07D 221/04 (2006.01)*  
*C07D 403/04 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.04
(86)	European Application Nr.	12859120.3
(86)	European Filing Date	2012.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.29
(30)	Priority	2011.12.21, CN, 201110434071
(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	Jiangsu Hengrui Medicine Co. Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd., 279 Wenjing Road, Minhang District Shanghai 200245, Kina
(72)	Inventor	ZHANG, Xuejun, 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, Kina DONG, Qing, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina LIU, Bonian, No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina ZHU, Yaoping, 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, Kina

LI, Xiaotao, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina  
LAN, Jiong, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina

(74) Agent or Attorney Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2, rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665  
ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

---

(54) Title **PYRROLE SIX-MEMBERED HETEROARYL RING DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICINAL USES THEREOF**

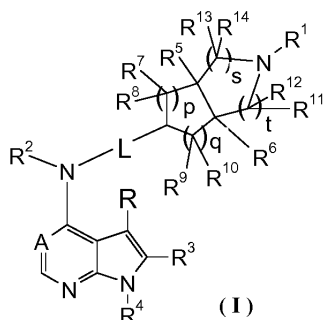
(56) References  
Cited: WO-A1-99/65908, CN-A- 1 798 559, WO-A1-2012/171863, WO-A1-02/00661, CN-A- 1 439 010, WO-A1-2006/012396, WO-A2-2006/069080, WO-A1-2009/098283, OLEKSANDR O. GRYGORENKO AND AL: "Bicyclic conformationally restricted diamines", CHEMICAL REVIEWS, vol. 111, 28 June 2011 (2011-06-28), pages 5506-5568, XP002738093,, WO-A1-2009/054941, OGATA M ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW 7-(AMINOAZABICYCLOALKANYL)QUINOLONECARBOXYLIC ACIDS", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 26, no. 9, 1 December 1991 (1991-12-01), pages 889-906, XP000647511, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/0223-5234(91)90131-6, EP-A1- 2 133 077, US-A1- 2005 227 960

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. Sammensetning ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer eller blanding derav og et farmasøytisk akseptabelt

5 salt derav:



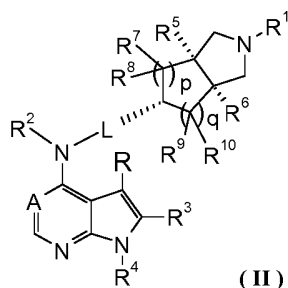
hvor:

A er CH eller N;

L er en binding eller C<sub>1-12</sub>alkyl;

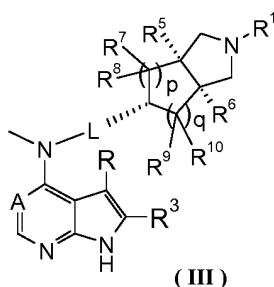
- 10 R<sup>1</sup> velges fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-12</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosyklyl, C<sub>6-10</sub>aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NHC(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -OC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NHC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> og -S(O)<sub>m</sub>R<sup>15</sup>, hvori C<sub>1-12</sub>alkylet, C<sub>3-6</sub>sykloalkylet, heterosyklylet, C<sub>6-10</sub>arylet eller heteroarylet hvert eventuelt erstattes med én eller flere grupper valgt fra
- 15 gruppen bestående av halogen, hydrokso, cyano, nitro, C<sub>1-12</sub>alkyl, C<sub>1-12</sub>alkokso, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosyklyl, C<sub>6-10</sub>aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup> og -C(O)R<sup>15</sup>;
- R<sup>2</sup> er C<sub>1-12</sub>alkyl;
- R<sup>4</sup> er hydrogen;
- 20 R velges fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;
- R<sup>3</sup> velges fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C<sub>1-12</sub>alkyl;
- R<sup>5</sup> eller R<sup>6</sup> er hver uavhengig hydrogen;
- enten R<sup>7</sup> eller R<sup>8</sup> er uavhengig hydrogen;
- R<sup>9</sup> eller R<sup>10</sup> er hydrogen;
- 25 enten R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> eller R<sup>14</sup> er hver uavhengig hydrogen; eller R<sup>11</sup> og R<sup>12</sup> eller R<sup>13</sup> og R<sup>14</sup> taes sammen for å danne en okso-gruppe;

- R<sup>15</sup> velges fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-12</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosykl, alkenyl, alkynyl, C<sub>6-10</sub>aryl og heteroaryl, hvori C<sub>1-12</sub>alkylet, C<sub>3-6</sub>sykloalkylet, heterosykl, C<sub>6-10</sub>arylet eller heteroarylet hvert uavhengig erstattes av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av C<sub>1-12</sub>alkyl,
- 5 halogen, hydroksy, cyano, amino, nitro, C<sub>1-12</sub>alkoksy, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosykl, C<sub>6-10</sub>aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>18</sup>, -OC(O)R<sup>18</sup>, -C(O)R<sup>18</sup>, -NHC(O)R<sup>18</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>18</sup>, -NHC(O)OR<sup>18</sup> og -NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>18</sup>;
- R<sup>16</sup> eller R<sup>17</sup> velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-12</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl og heteroaryl, hvori C<sub>1-12</sub>alkylet, C<sub>3-6</sub>sykloalkylet eller
- 10 heteroarylet hvert eventuelt erstattes av én eller flere gruppen valgt fra gruppen bestående av C<sub>1-12</sub>alkyl, halogen, hydroksy, cyano, amino, C<sub>1-12</sub>alkoksy, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosykl, hydroksyC<sub>1-12</sub>alkyl og -OR<sup>18</sup>;
- R<sup>18</sup> velges fra gruppen bestående av hydrogen, C<sub>1-12</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>sykloalkyl, heterosykl og
- 15 hydroksyC<sub>1-12</sub>alkyl;
- m er 0, 1 eller 2;
- n er 0, 1 eller 2;
- p er 0, 1 eller 2;
- q er 0, 1 eller 2;
- 20 s er 0, 1 eller 2; og
- t er 0, 1 eller 2;
- hvori heteroaryl refererer til et heteroarylsystem med 1 til 4 heteroatomer som velges fra gruppen bestående av O, S og N som ringatomer og med 5 til 10 ringformede atomer; og hvori heterosykl refererer til 3- til 10-leddet mettet
- 25 og/eller delvis umettet monosyklisk eller polysyklisk hydrokarbongruppe med ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S(O)<sub>m</sub>.
- 2.** Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt
- 30 salt derav ifølge krav 1, valgt fra en sammensetning av formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvori A, L, R, R<sup>1</sup> til R<sup>10</sup>, p og q er som definert i krav 1.

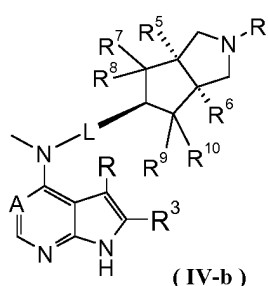
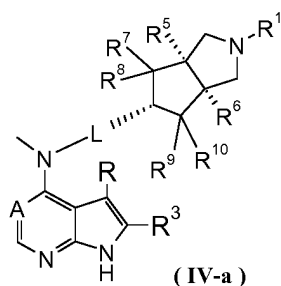
3. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme,  
 5 enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, valgt fra en sammensetning av formel (III) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvori A, L, R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> til R<sup>10</sup>, p og q er som definert i krav 1.

10

4. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme,  
 enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, valgt fra en sammensetning av formel (IV-a) eller formel (IV-b), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

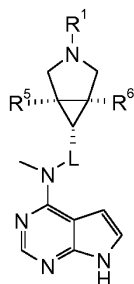


15

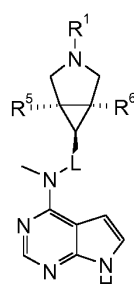
hvori A, L, R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>5</sup> til R<sup>10</sup> er som definert i krav 1.

5. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme,  
 enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt

salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, valgt fra en sammensetning av formel (V-a) eller formel (V-b), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(V-a)

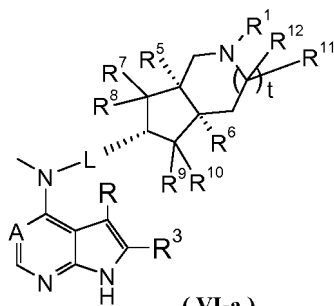


(V-b)

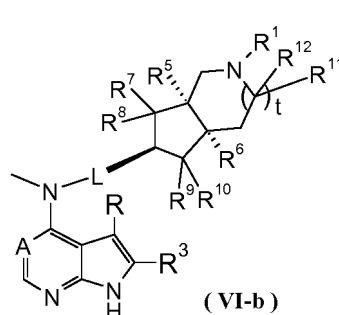
hvor  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og L er som definert i krav 1.

5

6. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, valgt fra en sammensetning av formel (VI-a) eller formel (VI-b), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(VI-a)

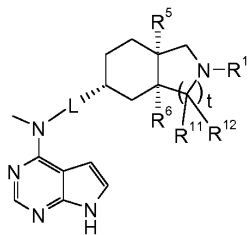


(VI-b)

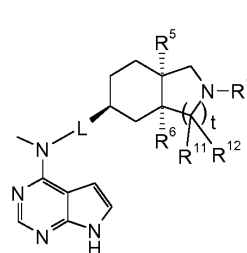
10

hvor A, L, R,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  til  $R^{12}$  og t er som definert i krav 1.

7. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 eller krav 2, valgt fra en sammensetning av formel (VII-a) eller formel (VII-b), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(VII-a)



(VII-b)

15

hvor  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , L og t er som definert i krav 1.

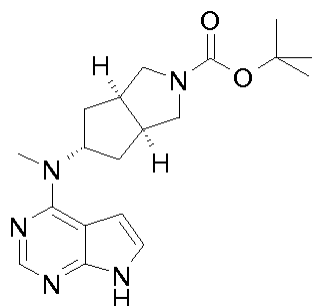
8. Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst krav 1 til 7, hvori L er en binding.
9. Sammensetning ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk salt derav ifølge et hvilket som helst krav 1 til 8, hvori  $R^1$  velges fra gruppen bestående av  $C_{1-12}$ alkyl, heteroaryl,  $-(CH_2)_nC(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  og  $-S(O)_2R^{15}$ , hvori  $C_{1-12}$ alkylet eller heteroarylet hvert eventuelt erstattes med én eller flere grupper bestående av halogen, hydroksyl, cyano and  $-(CH_2)_nC(O)OR^{15}$ ;  $R^{15}$  velges fra gruppen bestående av hydrogen,  $C_{1-12}$ alkyl,  $C_{3-6}$ sykloalkyl, heterosyklyl, alkenyl, alkynyl,  $C_{6-10}$ aryl og heteroaryl, hvori  $C_{1-12}$ alkyl,  $C_{3-6}$ sykloalkyl, heterosyklyl,  $C_{6-10}$ aryl eller heteroaryl hvert uavhengig erstattes av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av  $C_{1-12}$ alkyl, halogen, hydroksy, cyano, amino, nitro,  $C_{1-12}$ alkoksy,  $C_{3-6}$ sykloalkyl, heterosyklyl,  $C_{6-10}$ aryl, heteroaryl,  $-(CH_2)_nC(O)OR^{18}$ ,  $-OC(O)R^{18}$ ,  $-C(O)R^{18}$ ,  $-NHC(O)R^{18}$ ,  $-S(O)^mR^{18}$ ,  $-NHC(O)(O)R^{18}$  og  $-NHS(O)_mR^{18}$ ;
- $R^{16}$  eller  $R^{17}$  hver uavhengig velges fra gruppen bestående av hydrogen,  $C_{1-12}$ alkyl og heteroaryl; hvori heteroarylet eventuelt erstattes av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av  $C_{1-12}$ alkoksy,  $C_{3-6}$ sykloalkyl, hydroksy $C_{1-12}$ alkyl og  $-OR^{18}$ ;
- $R^{18}$  velges fra gruppen bestående av hydrogen,  $C_{1-12}$ alkyl og hydroksy $C_{1-12}$ alkyl; og n er 0, 1 eller 2;
- hvor heteroaryl refererer til et heteroarylsystem med 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av O, S og N som ringatomer og med 5 til 10 ringformede atomer; og hvori heterosyklyl refererer til 3- til 3- til 10-leddet mettet og/eller delvis umettet monosyklisk eller polysyklisk hydrokarbongruppe med et eller flere heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og  $S(O)_m$  er 0, 1 eller 2.

**10.** Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk salt derav ifølge krav 1, hvori  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  eller  $R^{14}$  er hver uavhengig hydrogen.

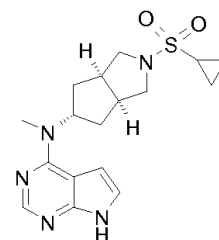
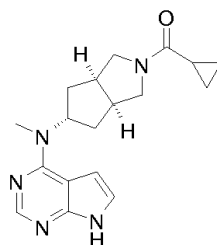
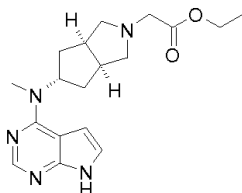
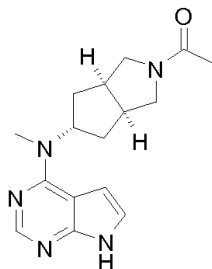
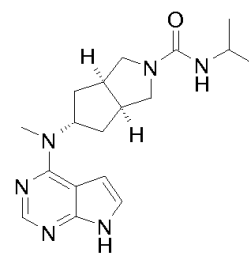
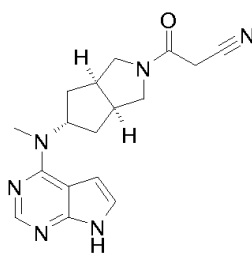
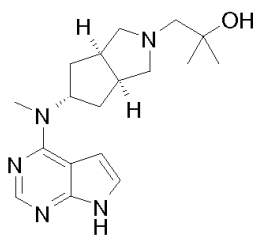
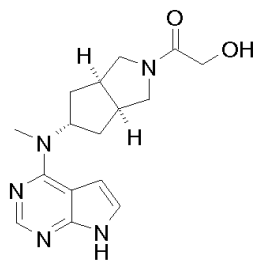
5

**11.** Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori A er N.

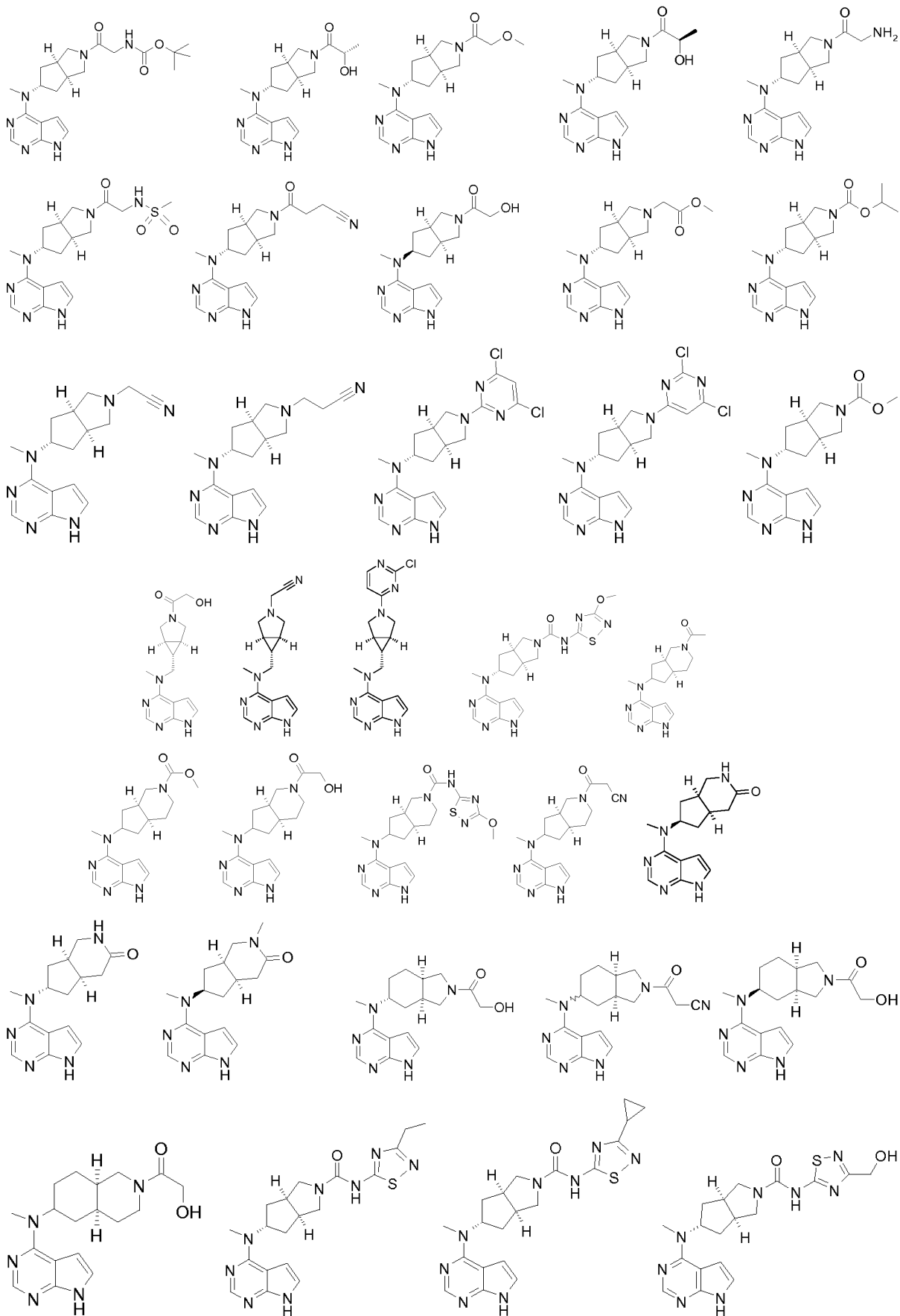
10 **12.** Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst krav 1 til 11, hvori sammensetningen velges fra gruppen bestående av:

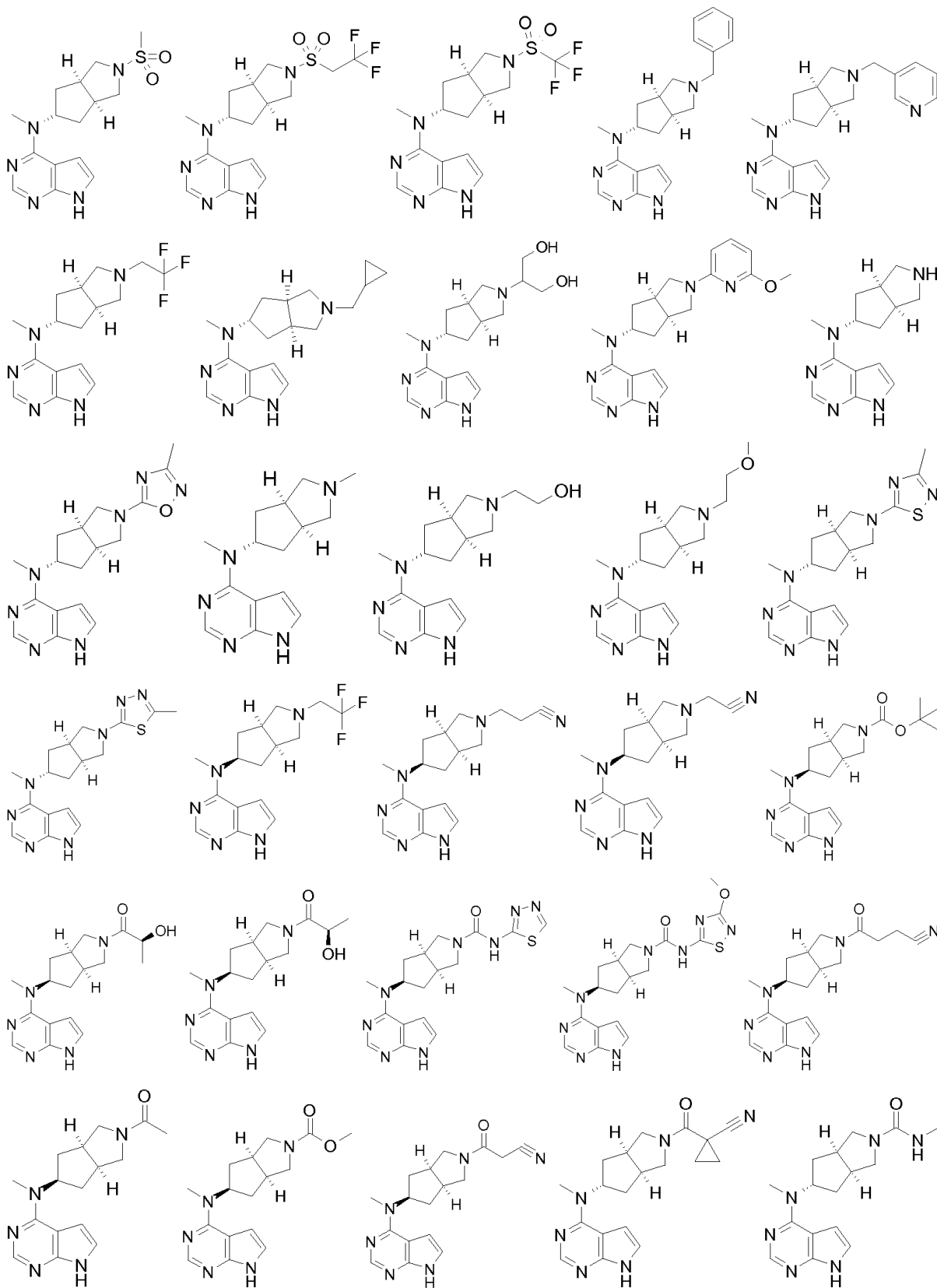


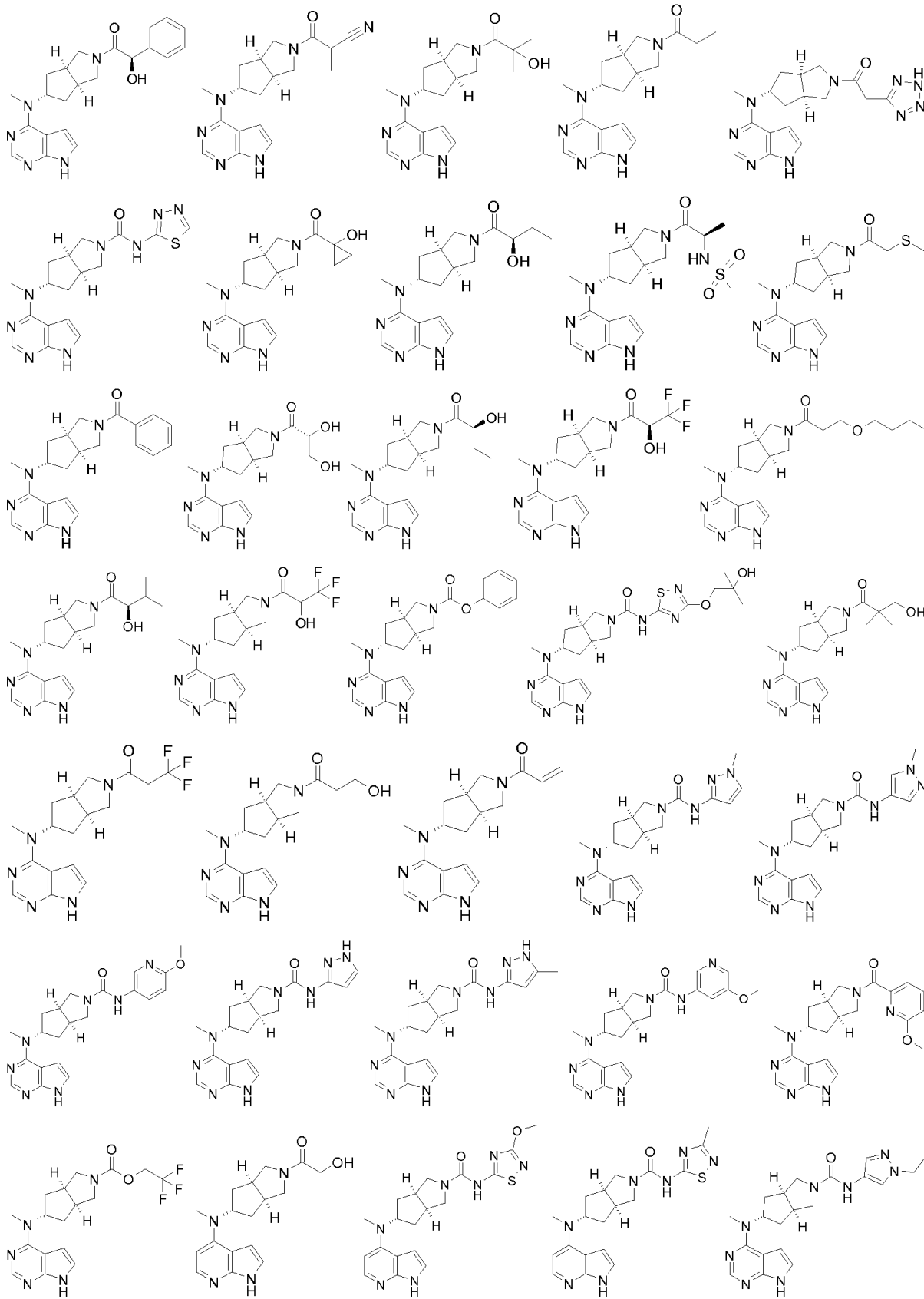
15

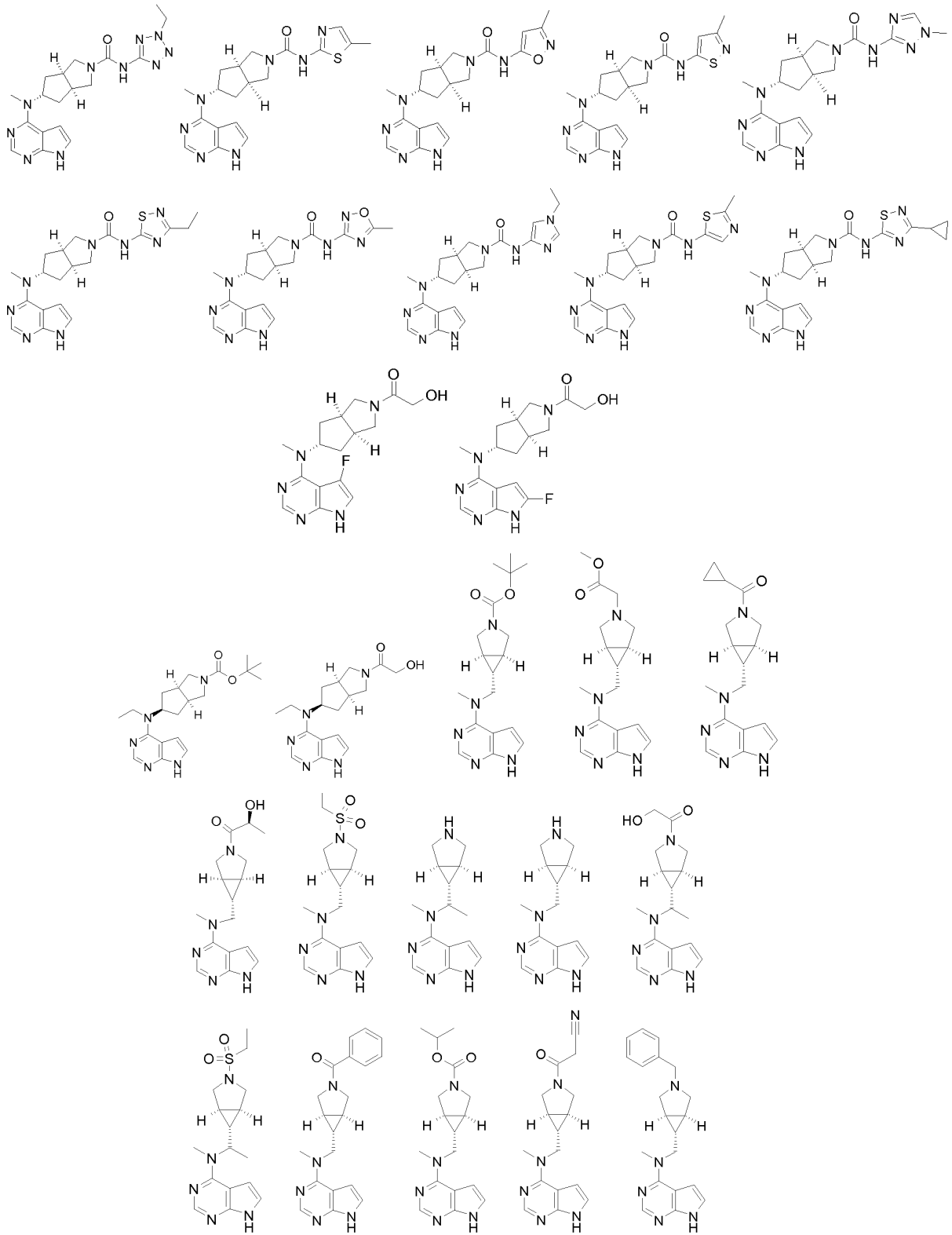


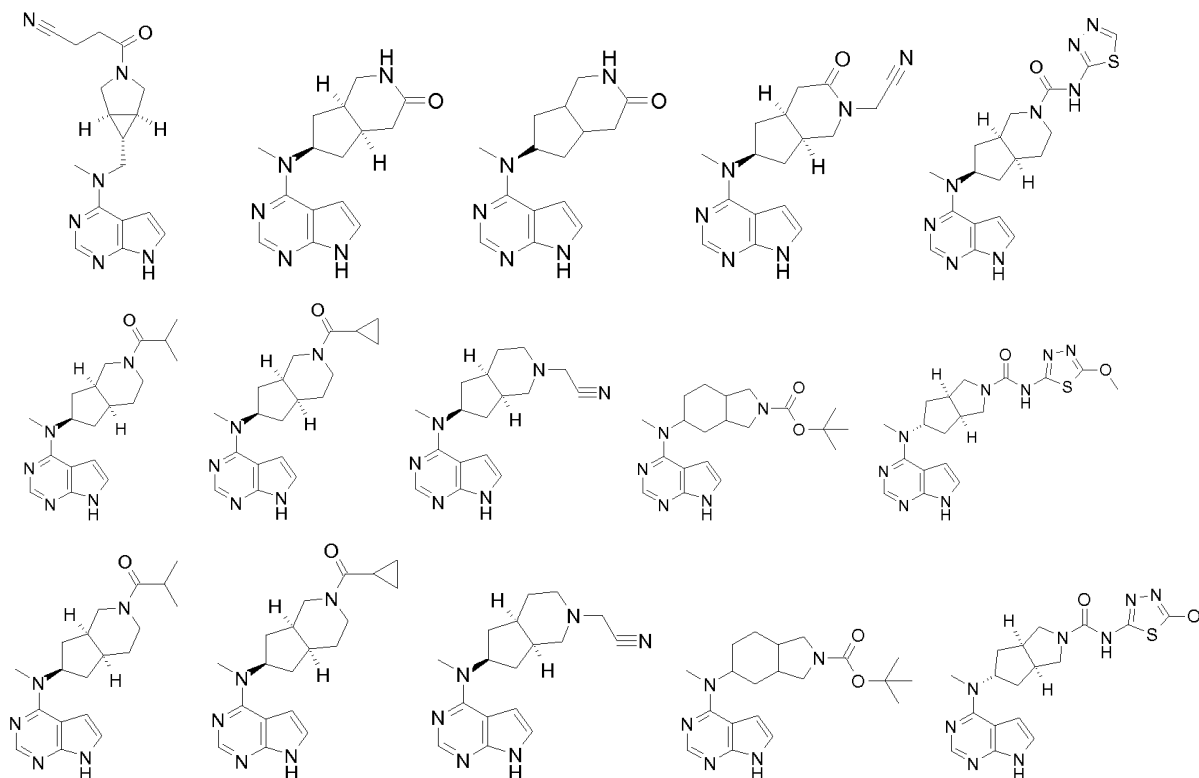




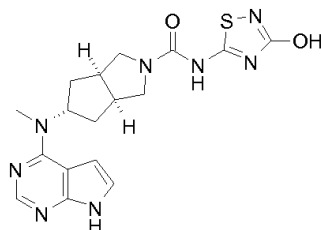






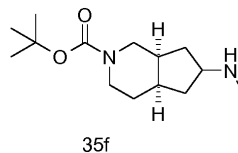
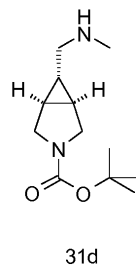
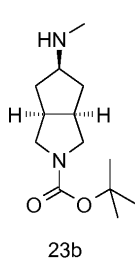
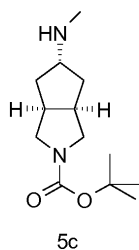


og

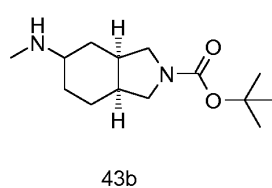
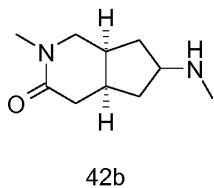
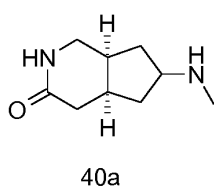


5

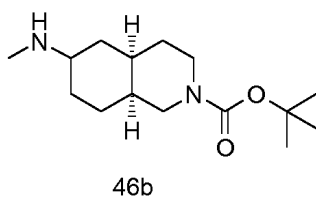
**13.** Sammensetning eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav og en farmasøytisk akseptabelt salt valgt fra gruppen bestående av:



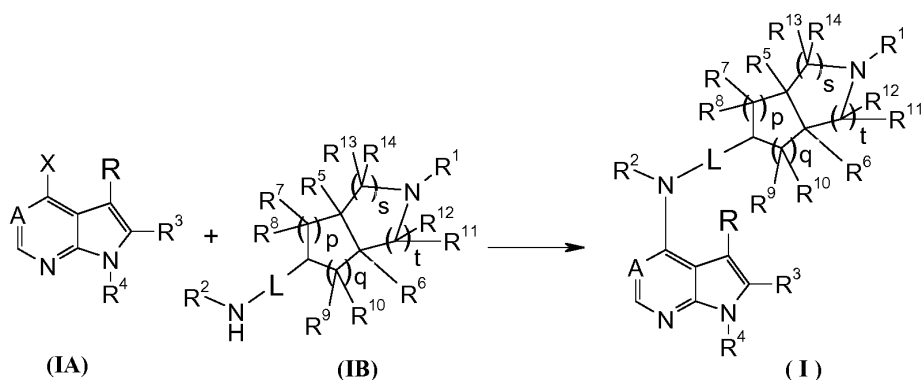
10



and

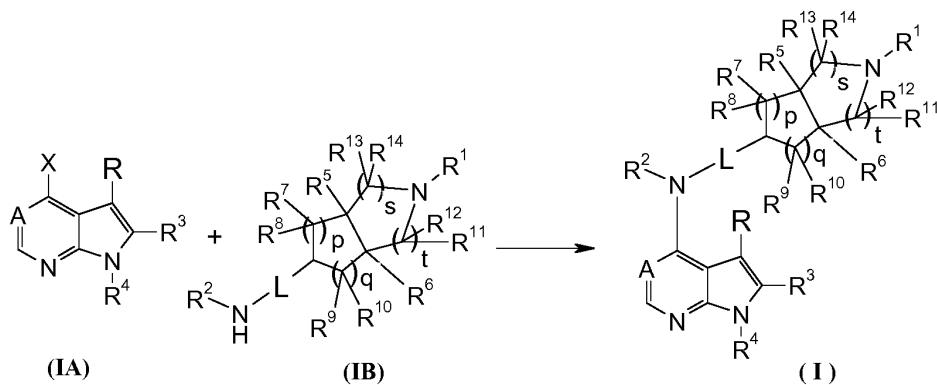


14. Prepareringsprosess til sammensetning ifølge formelen (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer eller blanding derav og en farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende trinnene:



- Under alkaliske forhold, reagere sammensetningen ifølge formel (IA) med sammensetningen ifølge formel (IB) for å skaffe sammensetningen av formel (I); hvori X er halogen, A, L, R, R<sup>1</sup> til R<sup>14</sup>, p, q, s og t er som definert i krav 1.

15. Prepareringsprosess til sammensetning ifølge formelen (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer eller blanding derav og en farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende trinnene:



Under alkaliske forhold, reagere sammensetningen følge formel (IC) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med karboksylsyre, acylklorid, sulfonylklorid, karboksylester, et etylenoksidderivat eller halid for å skaffe sammensetningen ifølge formel (I);

5 hvori A, L, R, R<sup>1</sup> til R<sup>14</sup>, p, q, s og t er som definert i krav 1.

**16.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av sammensetningen ifølge formelen (I) eller or atautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav og et farmasøytisk salt derav ifølge  
10 hvilket som helst krav 1 til 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

**17.** Sammensetningen ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst krav 1 til 12 eller den farmasøytiske  
15 sammensetningen ifølge krav 16 til anvendelse som medikament kombinert med én eller flere reagenser i tillegg for å regulere pattedyrsimmunsystem, anti-kreftmidler eller anti-inflammatoriske midler.

**18.** Sammensetning ifølge formel (I) eller et tautomer, mesomer, raceme, enantiomer, diastereomer og blanding derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge hvilket som krav 1 til 12, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16 til anvendelse som medikament ved  
20 behandling eller forebygging av følgende lidelser eller sykdommer: avvist organtransplantasjon, autoimmune sykdommer, hudsykdommer, allergeniske lidelser, virussykommer, I diabetes and diabetiske komplikasjoner, Alzheimers sykdom, tørre øyne, margfibrose; trombocytose, polycytemi eller kreft; hvori  
25 avvist organtransplantasjon er homologt transplantat- eller transplantat-mot-vert-sykdom; den autoimmune sykdommen er lupus, multippel sklerose, reumatoid artritt, juvenil artritt, psoriasis, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller  
30 autoimmun tyroidsykdom; hudsykdommen er skabb, utslett eller allergisk eksem; den allergiske lidelsen er astma eller rinitt; virussykdommen er hepatitt B, hepatitt C eller varicella - zostervirus; kreften er prostatakraft, nyrekraft,

leverkreft, bukspyttkjertelkreft, magekreft, brystkreft, lungekreft, hode- og halskreft, tyroidkreft, glioblastom, melanom, lymfom, leukemi, kutanøs T-celle lymfom eller kutanøs B-celle lymfom.