



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2887943 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.06
(86)	European Application Nr.	13831626.0
(86)	European Filing Date	2013.08.23
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.01
(30)	Priority	2012.08.23, US, 201261692641 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	Virostatics Srl, Porto Conte Ricerche S.P.55 Porto Conte/Capo Caccia Km 8.400, 07041 Alghero (SS), IT-Italia
(72)	Inventor	LORI, Franco, 4400 East West Highway, Bethesda, MD 20814, US-USA KÉRI, György, Modori u. 4, H-1021 Budapest, HU-Ungarn CHAFOULEAS, James, 912 Rue Lajeunesse, Ste-Therese, QC J7E 4X8, CA-Canada DE FORNI, Davide, Via degli Orti Traversa A 5, I-07041 Alghero (Sassari), IT-Italia SOLINAS, Antonio, Via Verona 29, I-07100 Sassari, IT-Italia VARGA, Zoltán, Gyöngyösi u. 20. 4/27, H-1131 Budapest, HU-Ungarn GREFF, Zoltán, -, DECEASED, HU-Ungarn ORFI, László, Batthyány u. 92, H-1161 Budapest, HU-Ungarn
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

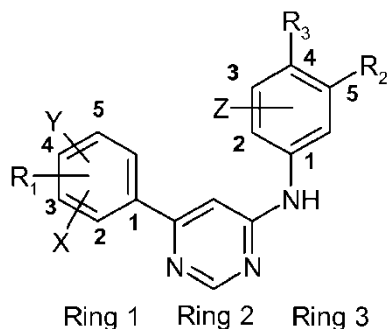
(54) Title **NOVEL 4,6-DISUBSTITUTED AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES**

(56) References
Cited: G. NEMETH ET AL: "Novel, Selective CDK9 Inhibitors for the Treatment of HIV Infection", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 3, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 342-358, XP055117496, ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986711794839188, WO-A1-2005/026129, US-A1- 2011 306 602, US-A1- 2009 099 183, WO-A1-2011/077171

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

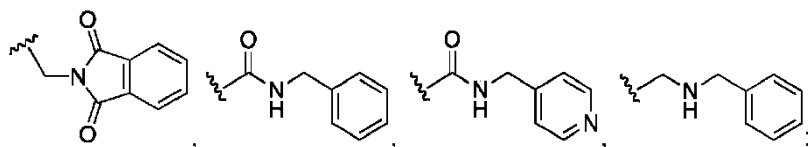
1. Forbindelse med formel (I):



(I)

hvor X, Y og Z er H, F eller Cl;

R₁ er OR, hvor R er hydrogen eller en gruppe valgt fra lineær eller forgrenet C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cykloalkyl, heterocyklyl, CF₃, CCl₃ og aryl i stillingene 2, 3 eller 4; R₂ er OH, alkoksy, aryloksy, CH₂OR (hvor R er H, lineær eller forgrenet aryl, cykloalkyl eller alkyl), CH₂NR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, lineær eller forgrenet aryl, cykloalkyl eller alkyl), CHO, OCOW (hvor W er lineær eller forgrenet aryl eller alkyl eller C-(halogen)₃), CONR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), COOR (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), CH₂NHSO₂R (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), Cl, Br, F, CH₂-N-benzimidazol, CONHNR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), NRCOOR' (hvor R og R' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), NH₂, NR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er alkyl, cykloalkyl eller aryl), NHCOR (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), nitro, OCH₂CH₂-heterocyklyl, OCOR (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), OCONR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), OCOOR (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), NHCOOCH₂C-halogen₃, NRCONR'R'' (hvor R, R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), NHSO₂R (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), NHSO₂NR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl),



og R₃ er OH, alkoksy, aryloksy, NR'R'' (hvor R' og R'' er H), NHCOR (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl) og CONR'R'' (hvor R' og R'' uafhængig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl).

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_1 er OR, hvor R er H, metyl, isopropyl eller etyl.
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_1 er 2'-OR, hvor R er H, metyl, etyl eller isopropyl.
4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Z er H eller F.
5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av OH, lineær eller forgrenet alkoksy, CH_2OR (hvor R er alkyl), NH_2 , CH_2NH_2 , $OCOC(CH_3)_3$, $CONH_2$, Cl, Br, CH_2-N -benzimidazol, $NHSO_2R$ (hvor R er alkyl eller aryl) og $NHSO_2NR'R''$ (hvor R' og R'' uavhengig er H, alkyl eller aryl), OCH_2CH_2 -heterocyklyl, $OCOR$ (hvor R er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl), $CONR'R''$ (hvor R' og R'' uavhengig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl).
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_3 er OH, lineær eller forgrenet alkoksy, $NR'R''$ (hvor R' og R'' er H), $CONR'R''$ (hvor R' og R'' uavhengig er H, alkyl, cykloalkyl eller aryl).
7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av OH, lineær eller forgrenet alkoksy, $CONH_2$, $OCOC(CH_3)_3$, Cl, CH_2-N -benzimidazol og R_3 er valgt fra gruppen bestående av alkoksy.
8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X, Y og Z er H eller F, R_2 er lineær eller forgrenet alkoksy, $CONH_2$, $OCOC(CH_3)_3$, Cl, CH_2-N -benzimidazol og R_3 er alkoksy.
9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X, Y og Z er H eller F, R_1 er metoksy eller etoksy, R_2 er lineær eller forgrenet alkoksy, $CONH_2$, Cl, Br, CH_2-N -benzimidazol og R_3 er alkoksy.
10. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X og Y er 4'-F, 5'-F eller H og Z er 2'-F eller H, R_1 er 2'-OR, hvor R er H, metyl, etyl eller isopropyl, R_2 er lineær eller forgrenet alkoksy, $CONH_2$, Cl, Br, CH_2-N -benzimidazol og R_3 er OR' (hvor R' er alkyl).
11. Farmasøytisk preparat omfattende et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel, fortynningsmiddel eller bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10.
12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 valgt fra:

2-metoksy- N^4 -[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzen-1,4-diamin (Eksempel 59);

Metyl 2-metoksy-5-(6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino)-benzoat (Eksempel 30);

N^1 -[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-metoksybenzen-1,3-diamin (Eksempel 64);

4-fluor-6-metoksy- N^3 -[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzen-1,3-diamin (Eksempel 92);

4-fluor-5-[6-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-benzamid (Eksempel 144);

2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)fenyl pivalat (Eksempel 26);

5-[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-fenol (Eksempel 123);

N-(3-(benzyloksy)-4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyfenyl)-pyrimidin-4-amin (Eksempel 36);

N-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin (Eksempel 22);

2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-fenol (Eksempel 32);

4-metoksy- N^1 -(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-yl)benzen-1,3-diamin (Eksempel 41);

2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)benzamid (Eksempel 45);

{2-metoksy-5-[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-fenyl}-karbaminsyre-metylester (Eksempel 51);

(2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-fenyl)(metylsulfamoyl)amin (Eksempel 10);

N-benzyl-2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)benzamid (Eksempel 23);

(2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-fenyl)metanol (Eksempel 24);

2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-*N*-metylbenzamid (Eksempel 25);

N-(4-metoksy-3-nitrofenyl)-6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin (Eksempel 11);

N^1 -[6-(2-isopropoksy-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-metoksybenzen-1,3-diamin (Eksempel 79);

N-(3-((dimethylamino)metyl)-4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin
(Eksempel 35);

N-(4-metoksy-3-((fenylamino)metyl)fenyl)-6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin
(Eksempel 34);

2-(2-metoksy-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-benzyl)isoindolin-1,3-dion
(Eksempel 3);

4-fluor-5-[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-benzamid
(Eksempel 146);

5-[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-benzamid (Eksempel
128);

4-fluor-2-metoksy-5-[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-benzamid (Eksempel
143);

5-[6-(2-etoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-4-fluor-2-metoksy-benzamid (Eksempel
145);

5-[6-(2-etoksy-4-fluor-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-4-fluor-2-metoksy-benzamid
(Eksempel 147);

4-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-2-nitrofenol (Eksempel 12);

N-(3-((benzylamino)metyl)-4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin
(Eksempel 1);

N-(3-(aminometyl)-4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyfenyl)-pyrimidin-4-amin (Eksempel
43);

3-fluor-5-[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-benzamid
(Eksempel 138); og

3-fluor-5-[6-(5-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-2-metoksy-benzamid
(Eksempel 140).

13. Forbindelse valgt fra

2-dimethylamino-5-[6-(4-fluor-2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-benzamid
(Eksempel 113);

2-(2-klor-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)benzyl)isoindolin-1,3-dion
(Eksempel 20);
etyl 2-klor-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)benzoat (Eksempel 14);
2-fluor-N⁴-[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-N¹,N¹-dimetyl-benzen-1,4-diamin
(Eksempel 106);
2-dimetylamino-5-[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-fenol (Eksempel 108);
2-dimetylamino-5-[6-(2-metoksy-fenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-benzamid (Eksempel
109);
etyl 5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)-2-morfolinobenzoat (Eksempel 18);
2-klor-5-(6-(2-metoksyfenyl)pyrimidin-4-ylamino)benzamid (Eksempel 44); og
N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-6-(2-
metoksyfenyl)pyrimidin-4-amin (Eksempel 2).