



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2894151 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/72 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.11
(86)	European Application Nr.	13835193.7
(86)	European Filing Date	2013.08.26
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.15
(30)	Priority	2012.09.04, CN, 201210323870
(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	Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd., 279 Wenjing Road, Minhang DistrictShanghai 200245, Kina Jiangsu Hengrui Medicine Co. Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina
(72)	Inventor	LU, Hejun, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina SUN, Piaoyang, No.7 Kunlunshan RoadEconomic and Technological Development Zone, LianyungangJiangsu 222047, Kina FEI, Hongbo, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina JIANG, Hongjian, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina WANG, Haowei, No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina DONG, Qing, 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

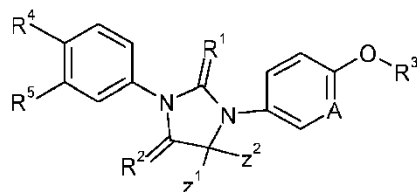
(54)	Title	IMIDAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS THEREOF, AND THEIR APPLICATIONS IN MEDICINE
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/118354 CN-A- 101 048 381

CN-A- 101 817 787
WO-A1-2012/119559
WO-A1-2012/050868

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), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme:



(I)

5 hvori:

A er -CR' eller N;

R' er hydrogen, halogen, alkyl, sykloalkyl eller heterosyklyl;

Z¹ og Z² er C₁₋₆ alkyl;

R¹ er S;

10 R² er O;

R³ er valgt fra gruppen bestående av alkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og -S(O)_mR⁶; hvori nevnte alkyl er substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, amino, sykloalkyl, heterosyklyl, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, og -C(O)OR⁶; hvori nevnte sykloalkyl, heterosyklyl og aryl er hver valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, amino, alkyl, haloalkyl, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -NR⁷C(O)OR⁸, og -C(O)OR⁶;

R⁴ er cyano;

20 R⁵ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, haloalkyl, hydroksy, halogen, alkoksy, og haloalkoksy;

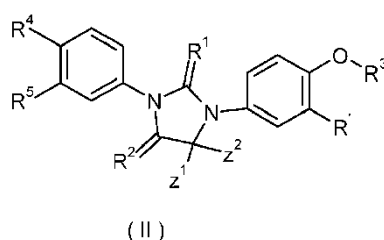
R⁶ er hydrogen, alkyl eller haloalkyl;

R⁷ og R⁸ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl og haloalkyl;

nevnte heterosyklyl viser til et 3 til 12-leddet heterosyklyl med 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O, og S(O)_m; og

m er 0, 1, eller 2.

2. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, som er en forbindelse med formel (II) eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme:



10 hvori R' er hydrogen eller halogen, Z¹, Z², R¹ til R⁵ er som definert i krav 1.

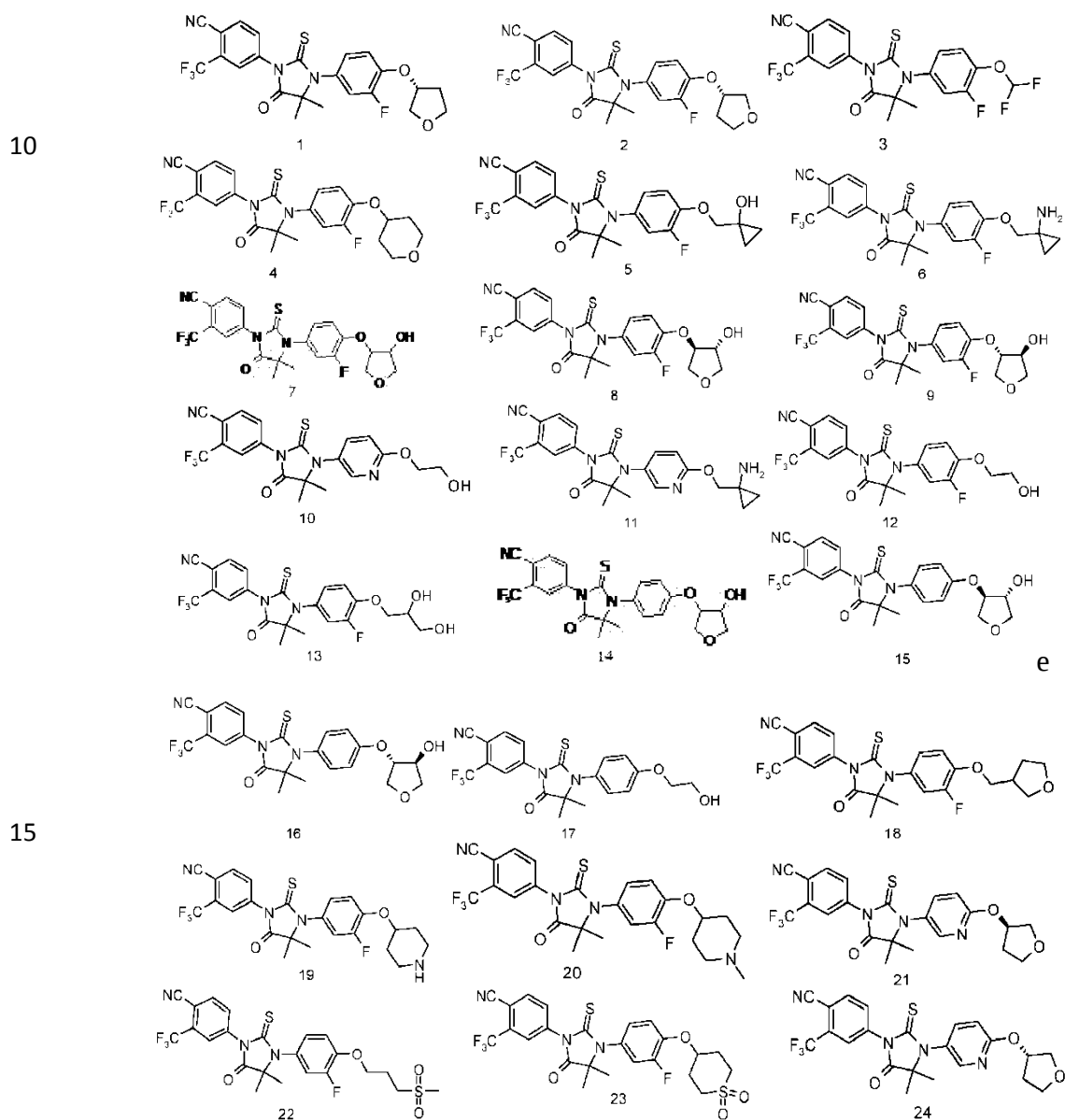
3. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, Z¹ og Z² er hver uavhengig metyl.

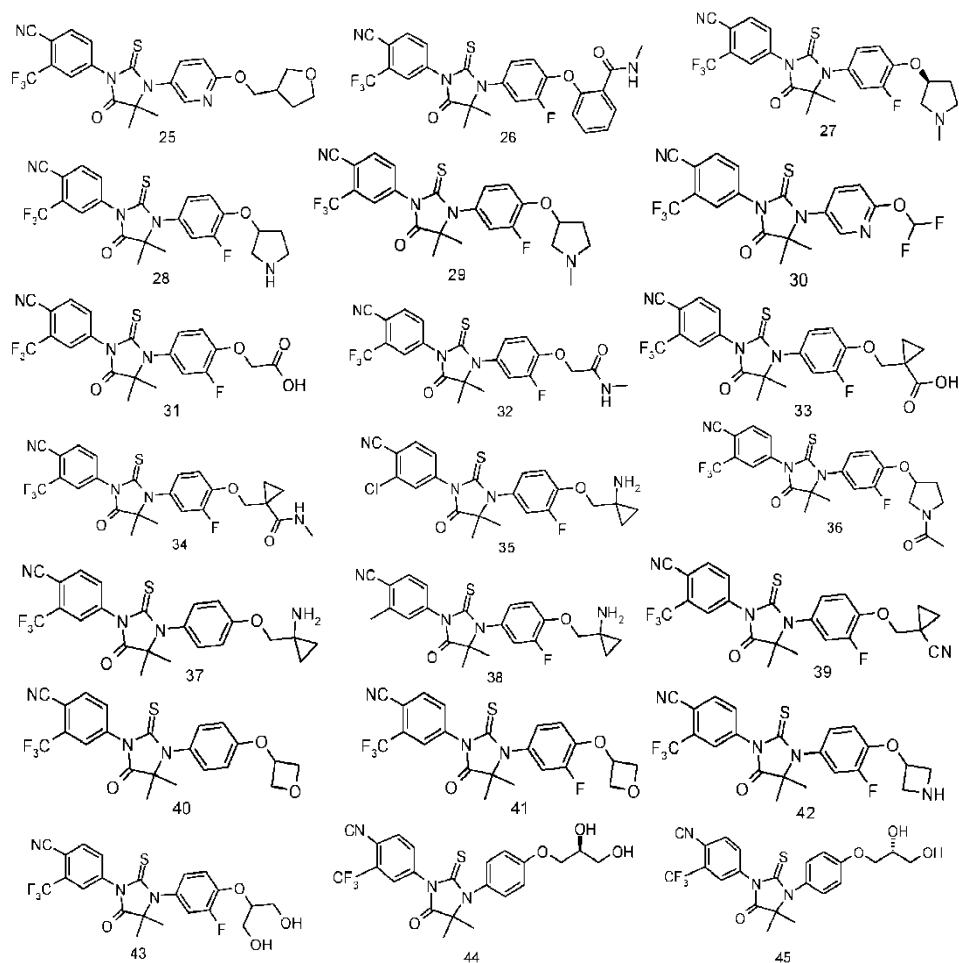
4. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, hvori R⁵ er haloalkyl.

5. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, hvori R³ er alkyl, hvori nevnte alkyl er substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, amino, sykloalkyl, heterosyklyl, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, og -C(O)OR⁶; R⁶, R⁷, og R⁸ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl og haloalkyl; og m er 2.

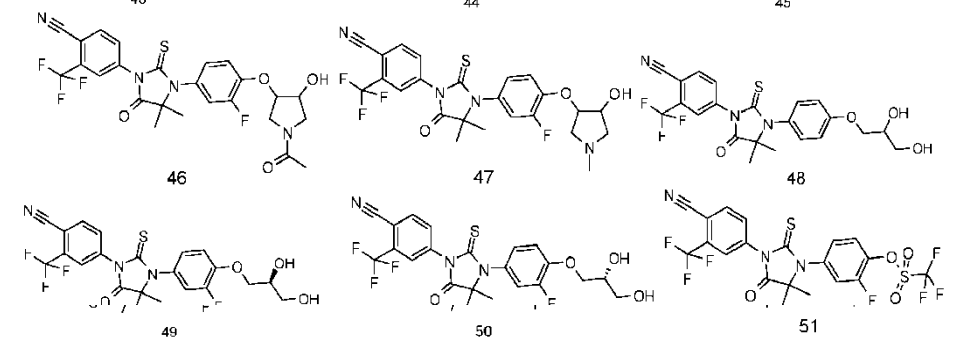
6. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, hvori R³ er alkyl, hvori nevnte alkyl er substituert med én eller flere hydroksy.

7. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, hvori R^3 er heterosyklyl, hvori nevnte heterosyklyl er valgfritt substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, amino, alkyl, $-OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_mR^6$, $-C(O)R^6$, og $-C(O)OR^6$; R^6 , R^7 , og R^8 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og alkyl; og m er 2.
8. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:

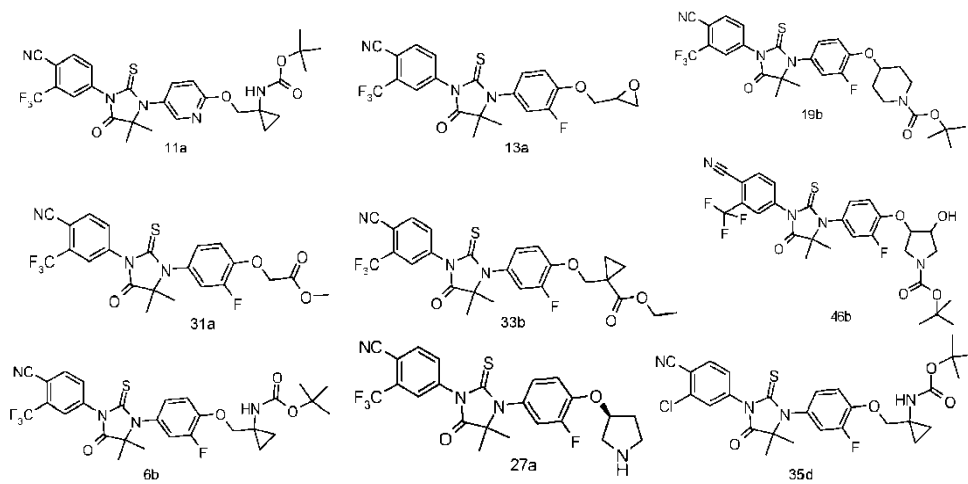


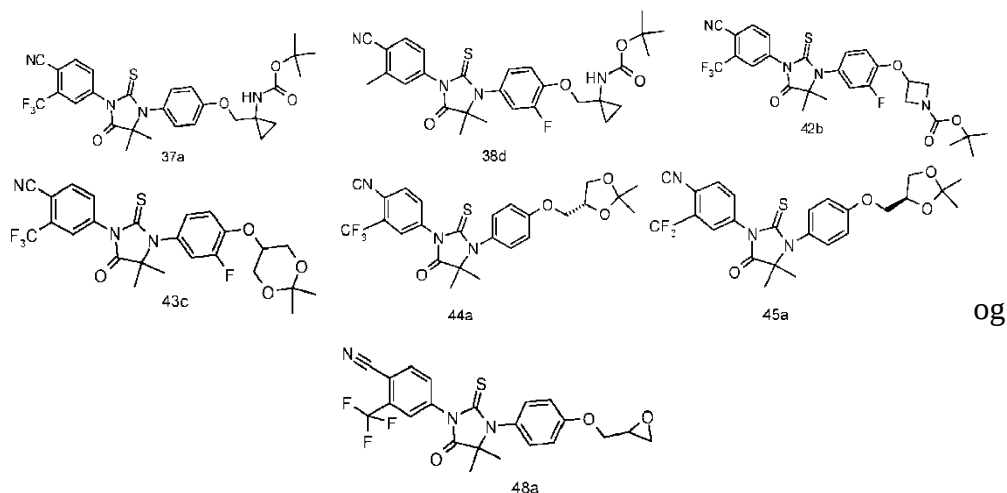


5

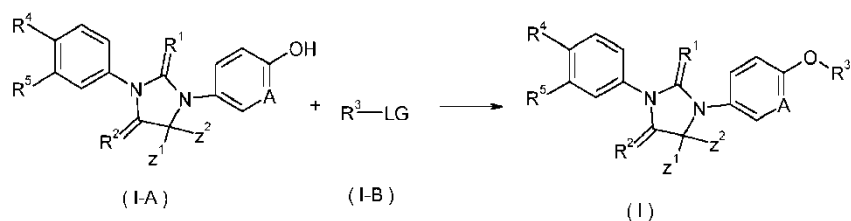


10





9. Framgangsmåte for framstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, omfattende et trinn med å:

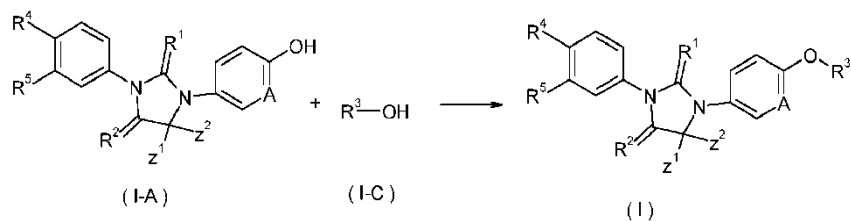


reagere en forbindelse med formel (I-A) med en forbindelse med formel (I-B) under en alkalisk betingelse for å framskaffe en forbindelse med formel (I);

10 hvori LG er en avgangsgruppe; og A, Z¹, Z², R¹ til R⁵ er som definert i krav 1.

10. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori avgangsgruppen er halogen eller p-toluensulfonyloksy.

11. Framgangsmåte for framstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, omfattende et trinn med å:



kondensere en forbindelse med formel (I-A) med en forbindelse med formel (I-C) i nærvær av trifenyfosfin eller tri-n-butylfosfin, azodikarboksylat for å framskaffe en forbindelse med formel (I);

hvor A , Z^1 , Z^2 , R^1 til R^5 er som definert i krav 1.

5 12. Framgangsmåte ifølge krav 11, hvori nevnte azodikarboksylat er 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin eller diisopropyl-azodikarboksylat.

13. Farmasøytisk blanding som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme
10 ifølge ett av kravene 1 til 8, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel, eller hjelpestoff.

14. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge ett av kravene 1 til 8, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 13, for
15 anvendelse som et medikament.

15. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge ett av kravene 1 til 8, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 13, for anvendelse i behandling eller forebygging av androgen-reseptor-formidlede lidelser
20 eller sykdommer, hvori de androgen-reseptor-formidlede lidelsene eller sykdommene er valgt fra gruppen bestående av prostata kreft, prostatisk hyperplasi, hirsutisme, alopeci, anorexia nervosa, brystkreft, akne, seksuell dysfunksjon hos menn, AIDS og kakseki.

16. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme
25 ifølge ett av kravene 1 til 8, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 13 for anvendelse ifølge krav 15, hvori den androgen-reseptor-formidlede lidelsen eller sykdommen er brystkreft eller prostatakreft.

17. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme
30 ifølge ett av kravene 1 til 8, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 13 for anvendelse

ifølge krav 16, hvori den androgen-reseptor-formidlede lidelsen eller sykdommen er prostatakraft.

18. Forbindelse ifølge formel (I), eller en tautomer, mesomer, racemat, enantiomer, diastereomer, eller blanding av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme
- 5 ifølge ett av kravene 1 til 8, eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 13 for anvendelse ifølge krav 15, hvori den androgen-reseptor-formidlede lidelsen eller sykdommen er hormon-følsom prostatakraft eller hormon-gjenstridig prostatakraft.