



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2903618 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2022.08.29
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.06.01
- (86) European Application Nr. 13843426.1
- (86) European Filing Date 2013.10.07
- (87) The European Application's Publication Date 2015.08.12
- (30) Priority 2012.10.05, US, 201261710373 P
2013.06.27, US, 201361840288 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
Designated Extension States: BA ; ME
- (73) Proprietor Kadmon Corporation, LLC, 450 East 29th St., New York, NY 10016, USA
- (72) Inventor POYUROVSKY, Masha, 330 E. 36th Street, New York NY 10016, USA
KIM, Ji-In, 260 Gallup Road, Princeton NJ 08540, USA
LIU, Kevin, 7 Greenfield Drive North, West Windsor, NJ 08550, USA
ZANIN-ZHOROV, Alexandra, 73 Woodcutters Lane, Staten Island, NY 10306, USA
- (74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia
-

(54) Title **RHO KINASE INHIBITORS**

(56) References

Cited:

WO-A2-2008/054599

US-A1- 2010 144 707

US-A1- 2006 009 460

US-A1- 2009 306 086

US-A1- 2004 002 508

WO-A2-2012/040499

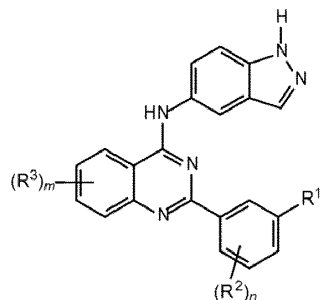
JIANG ET AL.: 'Fasudil, a Rho-Kinase Inhibitor, Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice' INT. J. MOL. SCI. vol. 13, 04 December 2012, pages 8293 - 8307, XP055253655

BISWAS ET AL.: 'Aberrant ROCK activation promotes the development of type I diabetes in NOD mice' CELL IMMUNOL. vol. 266, no. 2, 01 January 2011, pages 111 - 115, XP027554660

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 som hemmer ROCK 2, for anvendelse i behandling av en autoimmun sykdom hos et individ, hvor den autoimmune sykdom er psoriasis, atopisk dermatitt, eksem eller graft versus host disease (GVHD), og hvor forbindelsen som hemmer ROCK2, er en forbindelse med formelen (XXXII):



(XXXII)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- R¹ velges fra gruppen bestående av -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroaryl, -O-(CH₂)_y-sykloalkyl, -O-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

- R¹² velges fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres på ett eller flere karbonatomer av fra 1 til 3 substituenten som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

- R¹³ og R¹⁴ velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituenten som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

- eller R¹³ og R¹⁴ kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer, som valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituenten som uavhengig velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₇-sykloalkyl, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

X velges blant en kovalent binding, O, NH og C₁-C₆-alkyl;

- R¹⁵ velges fra gruppen bestående av heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan

substitueres av fra 1 til 3 substituentter som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl, eller R¹⁵ velges blant -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ og -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

5 R¹⁶ og R¹⁷ velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentter som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

10 eller R¹⁶ og R¹⁷ kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer som, valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituentter som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

15 R¹⁸ velges fra gruppen bestående av H, aryl, aralkyl, heteroaryl, C₁-C₆-alkyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), hvorav hver valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentter som uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

20 x velges fra 0 til 6;

y velges fra 0 til 6;

z velges fra 2 til 6;

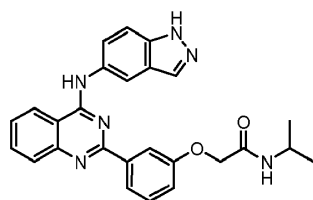
hver R² velges uavhengig fra gruppen bestående av lavalkyl, CN, halo, hydroksy, lavalkoksy, amino og perfluorlavalkyl;

25 hver R³ velges uavhengig fra gruppen bestående av lavalkyl, CN, halo, hydroksy, lavalkoksy, amino og perfluorlavalkyl;

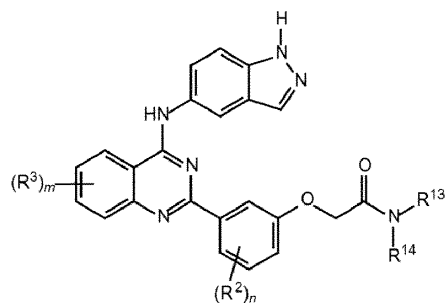
n velges fra 0 til 4; og

m velges fra 0 til 3.

30 2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen som hemmer ROCK2, er en forbindelse med formelen



35 3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen som hemmer ROCK2, er en forbindelse med formelen XXXIV:

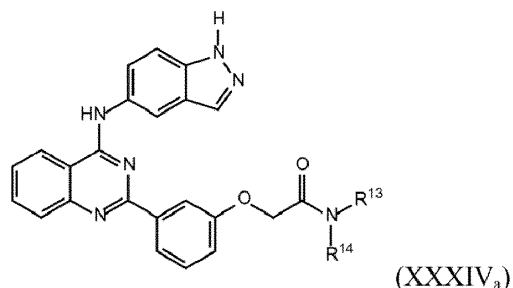


(XXXIV)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 5 R^{13} og R^{14} velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;
- 10 eller R^{13} og R^{14} kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer, som valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, C₃-C₇-sykloalkyl, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;
- 15 R^{16} og R^{17} velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;
- 20 eller R^{16} og R^{17} kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer, som valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;
- 25 hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av lavalkyl, CN, halo, hydroksy, lavalkoksy, amino og perfluorlavalkyl;
- hver R^3 velges uavhengig fra gruppen bestående av lavalkyl, CN, halo, hydroksy, lavalkoksy, amino og perfluorlavalkyl;
- n velges fra 0 til 4; og
- 30 m velges fra 0 til 3.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen som hemmer ROCK2, er en forbindelse med formelen XXXIVa:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

5 R¹³ og R¹⁴ velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)-NR¹⁶R¹⁷, -(C₁-C₆-alkyl)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

10 eller R¹³ og R¹⁴ kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer, som valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

15 R¹⁶ og R¹⁷ velges uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av H, C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, -(C₁-C₆-alkyl)-O-(C₁-C₆-alkyl), aryl, aralkyl, heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl, en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som inneholder opptil 3 heteroatomer, hvorav hvert valgfritt kan substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl;

20 eller R¹⁶ og R¹⁷ kan tas sammen for å danne en tre- til tolvleddet heterosyklisk ring som har opptil 3 heteroatomer, som valgfritt substitueres av fra 1 til 3 substituentersom uavhengig av hverandre velges blant halo, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₁-C₆-alkoksy, okso, hydroksy, amino, cyano og C₁-C₃-perfluoralkyl.

25