



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3019496 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/545 (2006.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.11
(86)	European Application Nr.	14748351.5
(86)	European Filing Date	2014.07.11
(87)	The European Application's Publication Date	2016.05.18
(30)	Priority	2013.07.11, US, 201361845342 P 2014.01.02, US, 201461923179 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	ACEA Therapeutics, Inc., 6779 Mesa Ridge Road, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	XU, Xiao, c/o Acea Biosciences Inc.6779 Mesa Ridge RoadSuite 100, San Diego, CA 92121, USA WANG, Xiaobo, c/o Acea Biosciences Inc.6779 Mesa Ridge RoadSuite 100, San Diego, CA 92121, USA MAO, Long, c/o Acea Biosciences Inc.6779 Mesa Ridge RoadSuite 100, San Diego, CA 92121, USA ZHAO, Li, c/o Acea Biosciences Inc.6779 Mesa Ridge RoadSuite 100, San Diego, CA 92121, USA XI, Biao, c/o Acea Biosciences Inc.6779 Mesa Ridge RoadSuite 100, San Diego, CA 92121, USA

(54) Title PYRIMIDINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS

(56) References

Cited:

WO-A2-2010/129053

WO-A1-2011/079231

WO-A1-2013/106792

WO-A1-2012/064706

US-A1- 2012 094 999

WO-A1-2012/061303

C. HAN ET. AL.: "Novel Hybrids of (Phenylsulfonyl)furoxan and Anilinopyrimidine as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Intervention of Non-Small-Cell Lung Cancer.", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, 13 May 2013 (2013-05-13), pages 4738-4748, XP002729789,

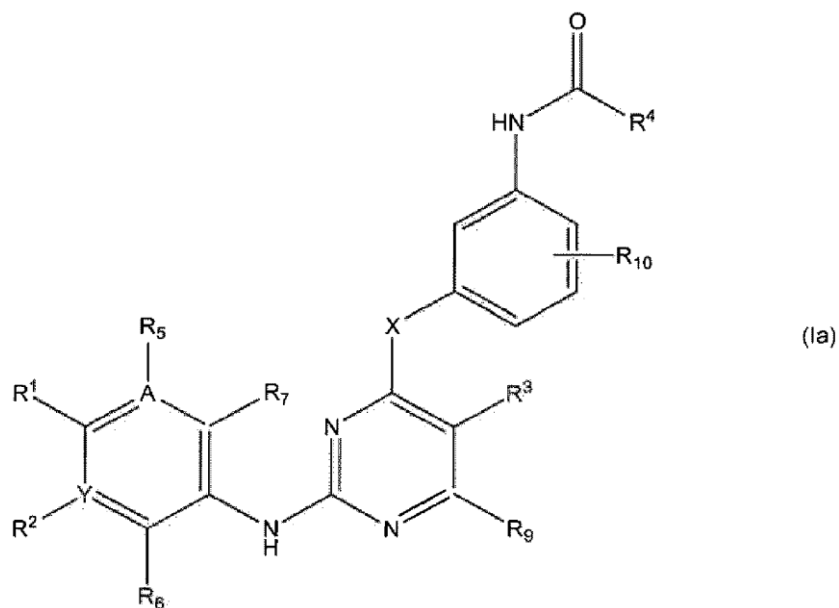
W. ZHOU ET. AL.: "Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR-T790M", NATURE, vol. 462, no. 24, 31 December 2009 (2009-12-31), pages 1070-1074, XP002729790, DOI: 10.1038/nature08622 cited in the application

W. ZHOU ET.AL.: "Discovery of selective, irreversible inhibitors for EGFR-T790M.", BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 21, 10 December 2010 (2010-12-10), pages 638-643, XP002729788,

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 (Ia):



hvor

5 R^1 er NR^cR^d hvor

R^c er en 5-leddet syklisk ring som omfatter et N-atom, H bundet til N-atomet er substituert med R_8CO , hvor R_8 er C_{1-4} alkyl, og

R^d er H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, eller 3-7-leddet syklisk ring, hvor C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl eller den 3-7-leddede sykliske ringen er valgfritt substituert med OZ eller $NR_{11}R_{12}$,
 10 hvor Z, R_{11} , R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

R^2 er fraværende, H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkoksyl eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvor R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

R^3 er hydroksyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksyl, eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvor R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

15 R^5 er fraværende, H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkoksyl, eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvor R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

R^6 er H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkoksyl; eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvor R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

20 R^7 er H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkoksyl, eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvor R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

R^9 er H, hydroksyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvori R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

R^{10} er H, hydroksyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, eller alkylamin ($NR_{11}R_{12}$), hvori R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl; eller

5 R^1 og R^5 er del av en 3-7-leddet syklisk ring, hvori den 3-7-leddede sykliske ringen er valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl valgfritt substituert med OZ, hvori Z er H eller C_{1-4} alkyl, eller den 3-7-leddede sykliske ringen er valgfritt substituert med R_8CO , hvori R_8 er C_{1-4} alkyl, eller den 3-7-leddede sykliske ringen er valgfritt substituert med $SO_2(CH_2)_qH$, hvori q er 1-4; eller

10 R^1 og R^2 er del av den 3-7-leddede sykliske ringen, valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl, hvori nevnte C_{1-4} alkyl i tillegg er valgfritt substituert med halo eller OZ, hvori Z er H eller C_{1-4} alkyl, eller ett eller flere medlemmer av den 3-7-leddede sykliske ringen er valgfritt en del av en karbonylgruppe eller en sulfonylgruppe; eller

R^2 og R^6 er del av 3-7-leddet syklisk ring, valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl valgfritt substituert med OZ eller $NR_{11}R_{12}$, hvori Z, R_{11} og R_{12} er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl;

15 R^4 er C_2 alkenyl valgfritt substituert med C_{1-4} alkyl, $-CH_2OCH_3$, eller $-CH_2N(CH_3)_2$;

X er O, C_{1-4} alkyl valgfritt substituert med halo, eller NR^b , hvori R^b er H, eller C_{1-8} alkyl valgfritt substituert med halo;

Y er C, CH valgfritt substituert med halo, eller N; og

A er C, CH valgfritt substituert med halo eller N;

20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^2 er H eller halo.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R^3 er C_{1-4} alkoksy.

4. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-3, hvori R^5 , R^6 , og R^7 hver er H.

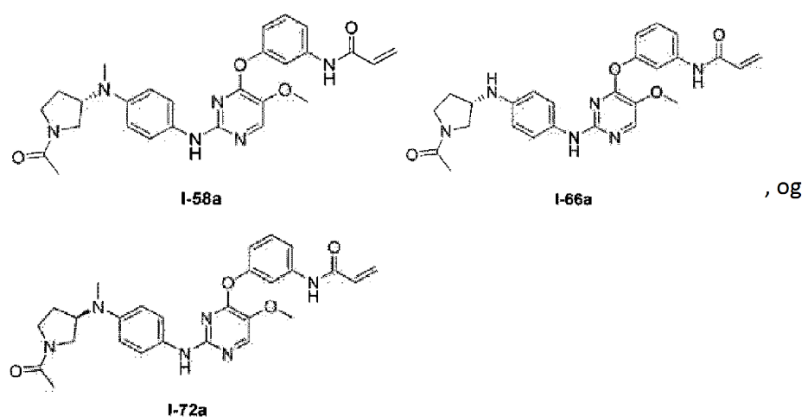
5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-4, hvori R^9 og R^{10} hver er H.

25 6. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-5, hvori R^4 er usubstituert C_2 alkenyl,

7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-6, hvori X er O.

8. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-7, hvori Y og A hver er C.

9. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra gruppen bestående av



10. Farmasøytisk blanding som omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 1-11 sammenblandet med minst én farmasøytisk akseptabelt bærer eller hjelpestoff.
11. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge ett av kravene 1-9 eller en farmasøytisk blanding ifølge krav 11 i framstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en proliferasjonslidelse, en kreft, en tumor, en inflammatorisk sykdom, en autoimmun sykdom, psoriasis, tørt øye eller en immunologisk relatert sykdom, eller lupus.
12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori proliferasjonslidelsen er valgt fra gruppen bestående av sarkom, epidermoid kreft, fibrosarkom, livmorhalskreft, gastrisk karsinom, hudkreft, leukemi, lymfom, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, kolonkreft, CNS-kreft, melanom, eggstokkreft, nyrekreft, prostatakreft, brystkreft, leverkreft, hode- og halskreft, og pankreaskreft.