



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3027598 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.09.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.12
(86)	European Application Nr.	14739045.4
(86)	European Filing Date	2014.07.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.08
(30)	Priority	2013.07.31, EP, 13003815
(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	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE-Tyskland
(72)	Inventor	DORSCH, Dieter, Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt, DE-Tyskland BUCHSTALLER, Hans-Peter, Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

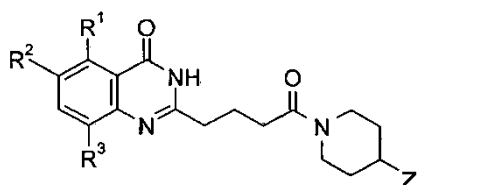
(54) Title **OXOQUINAZOLINYL-BUTANAMIDE DERIVATIVES**

(56) References
Cited: US-A1- 2004 077 667
 US-A1- 2004 176 361
 US-A1- 2008 070 915

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/>

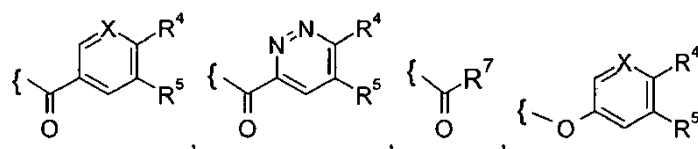
Patentkrav**1. Forbindelser med formel I**

5



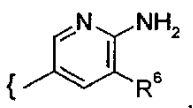
hvor

10 Z betegner



eller

15



X betegner CH eller N,

R¹, R² hver, uafhængig af hverandre, betegner H, F eller Cl,20 R³ betegner H, F, Cl, CH₃ eller OCH₃,R⁴ betegner H, F, A, CN, OA eller Y,R⁵ betegner H, F, A eller OA,R⁶ betegner CN eller 2-pyrimidinyl,R⁷ betegner Het²,

25 A betegner uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1 - 8 C-atomer, hvor én eller to ikke-tilstøtende CH- og/eller CH₂-grupper kan erstattes med N- eller O-atomer og hvor 1-7 H-atomer kan erstattes med F, Cl og/eller OH,

Y betegner pyrazolyl, som kan være substitueret med A eller (CH₂)_nHet¹,

30 Het¹ betegner pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl eller piperazinyl, som hver kan være substitueret med A,

Het² betegner pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrrolyl, tiazolyl, furanyl eller tienyl, som hver kan være substitueret med A,
n 0, 1, 2, 3 eller 4,

- 5 og farmasøytisk akseptable salter, tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

2. Forbindelser ifølge krav 1 hvor

- 10 A betegner uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1 - 6 C-atomer, hvor én eller to ikke-tilstøtende CH₂-grupper kan erstattes med O-atomer og hvor 1-7 H-atomer kan erstattes med F og/eller OH,

- og farmasøytisk akseptable solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer derav,
15 inkludert blandinger derav i alle forhold.

3. Forbindelser ifølge krav 1, hvor

- R¹, R² hver, uavhengig av hverandre, betegner H, F eller Cl,
20 R³ betegner H, F, Cl, CH₃ eller OCH₃,
R⁴ betegner H, F, A, CN, OA eller Y,
R⁵ betegner H, F, A eller OA,
A betegner uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1 - 6 C-atomer, hvor 1-3 H-atomer kan erstattes med F og/eller OH,
25 Y betegner pyrazolyl, som kan være substitueret med A, metoksyetyl eller (CH₂)_nHet¹,
Het¹ betegner pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl eller piperazinyl, som hver kan være substitueret med A,
Het² betegner pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyrrolyl, tiazolyl, furanyl
30 eller tienyl, som hver kan være substitueret med A,
A betegner uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1 - 6 C-atomer, hvor 1-3 H-atomer kan erstattes med F og/eller OH,
n 0, 1, 2, 3 eller 4,

- 35 og farmasøytisk akseptable salter, tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

4. Forbindelser ifølge krav 1, hvor

R¹ betegner H,

R² betegner H eller F,

R³ betegner H, CH₃ eller F,

5 R⁴ betegner H, CN, OCH₃, 1-etyl-1 H-pyrazol-4-yl, 1-(2-metoksy-etyl)-1 H-pyrazol-4-yl eller 1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl,

R⁵ betegner H, CH₃, F eller OCH₃,

Het² betegner pyrazolyl eller imidazolyl, som hver kan være substitueret med A,

10 A betegner uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1 - 6 C-atomer, hvor 1-3 H-atomer kan erstattes med F og/eller OH,

og farmasøytisk akseptable salter, tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

15 **5. Forbindelser ifølge krav 1, valgt fra gruppen**

Nr.	Navn
"A1"	2-{4-[4-(4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A2"	2-[4-(4-benzoyl-piperidin-1-yl)-4-okso-butyl]-3H-kinazolin-4-on
"A3"	2-[4-(4-benzoyl-piperidin-1-yl)-4-okso-butyl]-6-fluor-8-metyl-3H-kinazolin-4-on
"A4"	6-fluor-2-{4-[4-(4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-8-metyl-3H-kinazolin-4-on
"A5"	6,8-difluor-2-{4-[4-(4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A6"	2-[4-(4-benzoyl-piperidin-1-yl)-4-okso-butyl]-6,8-difluor-3H-kinazolin-4-on
"A7"	2-{4-[4-(3-metyl-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A8"	2-{4-[4-(3-fluor-4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A9"	2-{4-[4-(3-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A10"	2-(4-{4-[4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzoyl]-piperidin-1-yl}-4-okso-butyl)-3H-kinazolin-4-on
"A11"	2-[4-(4-{4-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzoyl}-piperidin-1-yl)-4-okso-butyl]-3H-kinazolin-4-on

Nr.	Navn
"A12"	2-[4-okso-4-(4-{4-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzoyl}-piperidin-1-yl)-butyl]-3H-kinazolin-4-on
"A13"	2-[4-[4-(4-metoksy-3-metyl-benzoyl)-1-piperidyl]-4-okso-butyl]-3H-kinazolin-4-on
"A14"	6,8-difluor-2-[4-[4-(4-metoksy-3-metyl-benzoyl)-1-piperidyl]-4-okso-butyl]-3H-kinazolin-4-on
"A15"	6-fluor-2-[4-[4-(4-metoksy-3-metyl-benzoyl)-1-piperidyl]-4-okso-butyl]-8-metyl-3H-kinazolin-4-on
"A16"	2-{4-[4-(6-metoksy-pyridin-3-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A17"	4-{1-[4-(4-Okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yloksy}-benzonitril
"A18"	2-{4-[4-(4-Fluor-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A19"	6-Fluor-2-{4-[4-(4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A20"	6-Fluor-2-{4-[4-(3-fluor-4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A21"	6-Fluor-2-{4-[4-(6-metoksy-pyridin-3-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A22"	4-{1-[4-(6-Fluor-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yloksy}-benzonitril
"A23"	6-Fluor-2-{4-[4-(4-fluor-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A24"	6-Fluor-2-{4-[4-(4-metoksy-3-metyl-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A25"	8-Fluor-2-{4-[4-(4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A26"	8-Fluor-2-{4-[4-(3-fluor-4-metoksy-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A27"	4-{1-[4-(8-Fluor-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-piperidin-4-yloksy}-benzonitril

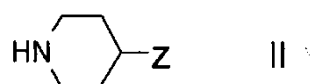
Nr.	Navn
"A28"	8-Fluor-2-{4-[4-(4-fluor-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A29"	8-Fluor-2-{4-[4-(4-metoksy-3-metyl-benzoyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A30"	2-[4-(6-Amino-5-pyrimidin-2-yl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-4-okso-butyl]-3H-kinazolin-4-on
"A31"	6-Amino-1'-[4-(6-fluor-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-5-karbonitril
"A32"	2-[4-(6-Amino-5-pyrimidin-2-yl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-4-okso-butyl]-6-fluor-3H-kinazolin-4-on
"A33"	8-Fluor-2-{4-[4-(6-metoksy-pyridin-3-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A34"	6-Amino-1'-[4-(8-fluor-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-5-karbonitril
"A35"	2-[4-(6-Amino-5-pyrimidin-2-yl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-4-okso-butyl]-8-fluor-3H-kinazolin-4-on
"A36"	6-Amino-1'-[4-(4-okso-3,4-dihydro-kinazolin-2-yl)-butyryl]-1',2',3',4',5',6'-heksahydro-[3,4']bipyridinyl-5-karbonitril
"A37"	8-Fluor-2-(4-{4-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzoyl]-piperidin-1-yl}-4-okso-butyl)-3H-kinazolin-4-on
"A38"	2-(4-{4-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzoyl]-piperidin-1-yl}-4-okso-butyl)-3H-kinazolin-4-on
"A39"	6-Fluor-2-(4-{4-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzoyl]-piperidin-1-yl}-4-okso-butyl)-3H-kinazolin-4-on
"A40"	2-{4-[4-(1-metyl-1H-imidazol-2-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A41"	2-{4-[4-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on
"A42"	6,8-Difluor-2-{4-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)-piperidin-1-yl]-4-okso-butyl}-3H-kinazolin-4-on

og farmasøytisk akseptable solvater, salter, tautomerer og stereoisomerer derav, inkludert blandinger derav i alle forhold.

6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I ifølge krav 1-5, og

5 farmasøytisk akseptable salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer derav,

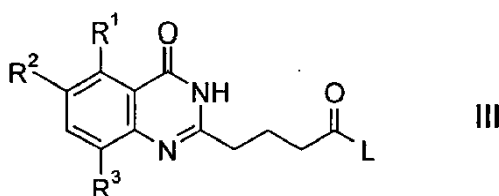
karakterisert ved at en forbindelse med formel II



10 hvor Z har betydningen som angitt i krav 1,

reageres

med en forbindelse med formel III



15

hvor R¹, R² og R³ har betydningen angitt i krav 1,

og L betegner Cl, Br, I eller en fri eller reaktivt funksjonelt modifisert OH-gruppe, og/eller

en base eller syre med formel I omdannes til et av dets salter.

20

7. Medikamenter som omfatter minst én forbindelse med formel I ifølge krav 1 og/eller farmasøytisk akseptable salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer derav, innbefattende blandinger derav i alle forhold og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller vehikkel.

25

8. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, og farmasøytisk akseptable salter, solvater, tautomerer og stereoisomerer derav, innbefattende blandinger derav i alle forhold, for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av kreft, multippel sklerose, kardiovaskulære sykdommer, skade på sentralnervesystemet og forskjellige former for betennelse.

30

9. Forbindelser til anvendelse ifølge krav 8, for behandling og/eller forebygging av sykdommer valgt fra gruppen kreft i hodet, nakken, øyne, munn, hals, spiserør, bronkie, strupehodet, svelg, bryst, ben, lungene, tykktarmen, endetarmen, magen, prostata,

urinblæren, livmor, livmorhals, bryst, eggstokker, testikler eller andre reproduktive organer, hud, skjoldbruskkjertel, blod, lymfeknuter, nyre, lever, bukspyttkjertel, hjerne, sentralnervesystem, faste tumorer og blodbårne tumorer.

- 5 **10.** Medikamenter som omfatter minst én forbindelse med formel I ifølge krav 1, og/eller farmasøytisk akseptable salter, solvater og stereoisomerer derav, innbefattende blandinger derav i alle forhold, og minst én ytterligere medikament-aktiv ingrediens.

11. Sett (kit) bestående av separate pakker med

10

(a) en effektiv mengde av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, og/eller farmasøytisk akseptable salter, solvater, salter og stereoisomerer derav, innbefattende blandinger derav i alle forhold,

og

15

(b) en effektiv mengde av en ytterligere medikament-aktiv ingrediens.