(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3037424 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

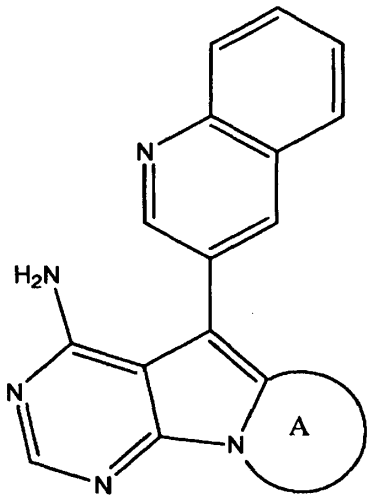
(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.08
(86)	European Application Nr.	14837210.5
(86)	European Filing Date	2014.08.22
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.29
(30)	Priority	2013.08.22, JP, 2013172746
(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	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-kuTokyo 101-8444, JP-Japan
(72)	Inventor	UNO, Takao, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan NONOSHITA, Katsumasa, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan SHIMAMURA, Tadashi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **NOVEL QUINOLINE-SUBSTITUTED COMPOUND**

(56) References Cited: WO-A1-2013/118817, WO-A1-2013/125709, JP-A- 2008 533 172, WO-A2-2011/046964, WO-A1-2014/129596

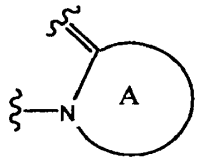
Patentkrav

1. Forbindelse representert ved formel (I) nedenfor eller et salt derav:

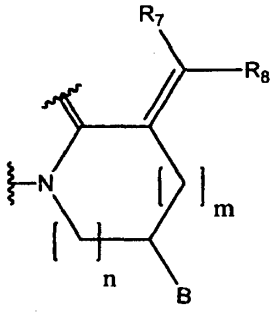


(I)

hvor gruppen:

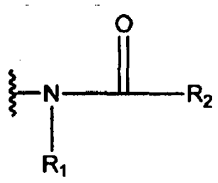


er (1) en gruppe representert ved Formel A1:

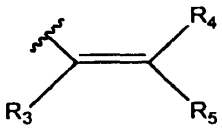


A 1

(i Formel A1 er B en gruppe representert ved:

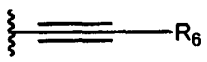


[R_1 er et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe; og R_2 er en gruppe representert ved:



hvor R_3, R_4, og R_5 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C1-C6 alkylgruppe, en C6-C12 arylgruppe, en C4-C9 heteroarylgruppe, en aminometylgruppe som kan være substituert med en C1-C6 alkylgruppe, eller en 1-piperidinometylgruppe,

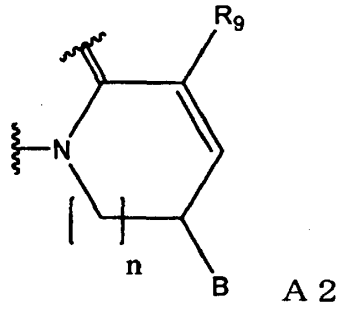
eller en gruppe representert av:



hvor R_6 representerer et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe],

R_7 og R_8 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe; m er 0 eller 1; og n er 1 eller 2);

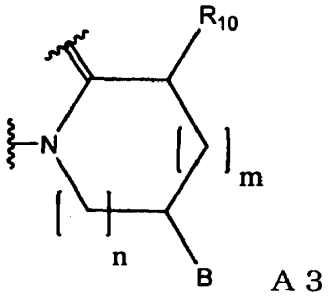
(2) en gruppe representert ved Formel A2:



A 2

(i Formel A2, er B og n som definert i Formel A1; og R_9 er et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe); eller

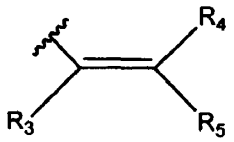
(3) en gruppe representert Formel A3:



A 3

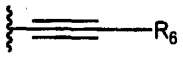
(i Formel A3, er B, m og n som definert i Formel A1; og R_{10} er en C1-C6 alkylgruppe).

2. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1, hvor R_2 er en gruppe representert ved:



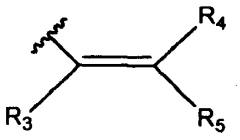
hvor R_3, R_4, og R_5 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C1-C6 alkylgruppe, en aminometylgruppe som kan være substituert med en C1-C6 alkylgruppe eller en 1-piperidinometylgruppe,

eller en gruppe representert av:



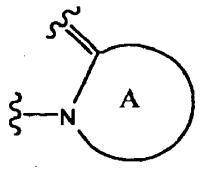
hvor R_6 representerer et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe.

3. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1 eller 2, hvor R_2 er en gruppe representert av:

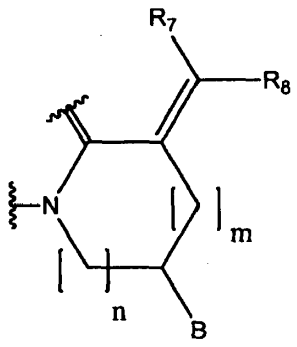


hvor R_3, R_4, og R_5 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en aminometylgruppe som kan være substituert med en metylgruppe eller en 1-piperidinometylgruppe.

4. Forbindelse eller et salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor gruppen:

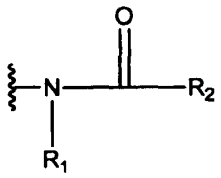


er (1) en gruppe representert ved Formel A1:

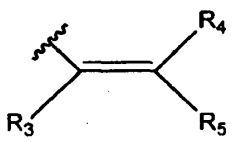


A 1

(i Formel A1 er B en gruppe representert ved:



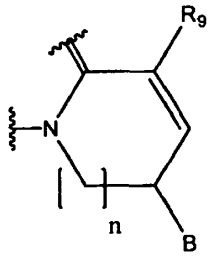
hvor R_1 er et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe; og R_2 er en gruppe representert ved:



hvor R_3, R_4, og R_5 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller et halogenatom,

R_7 og R_8 er like eller forskjellige, og hver representerer et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe; m er 0 eller 1; og n er 1); eller

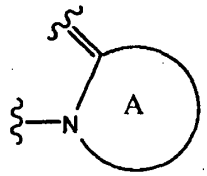
(2) en gruppe representert ved Formel A2:



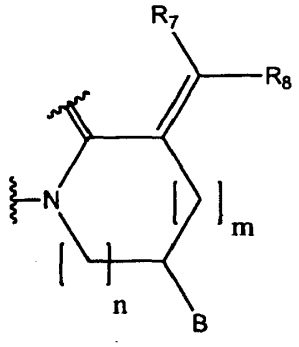
A 2

(i Formel A2, er B og n som definert i formel A1; og R_9 er et hydrogenatom eller en C1-C6 alkylgruppe).

5. Forbindelse eller et salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor gruppen:

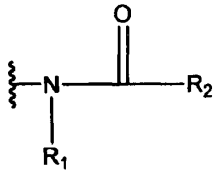


er (1) en gruppe representert ved Formel A1:

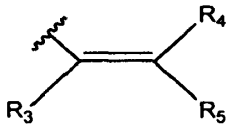


A 1

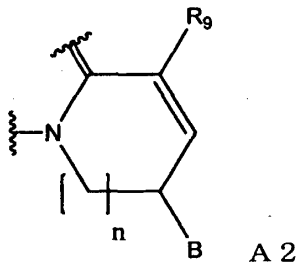
(i Formel A1 er B en gruppe representert av:



hvor R_1 er et hydrogenatom; og R_2 er en gruppe representert ved:



hvor R_3, R_4, og R_5 hver representerer et hydrogenatom,
R_7 og R_8 hver representerer et hydrogenatom; m er 0; og n er 1); eller
(2) en gruppe representert ved formel A2:



A 2

(i formel A2, er B og n som definert i formel A1; og R_9 representerer en C1-C6 alkylgruppe).

6. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor forbindelsen er valgt fra følgende gruppe av forbindelser:
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)methacrylamide;
(S) -N- (4-amino-6-metylen-5- (kinolin-3-yl) -7,8-dihydro-6H-pyrimido [5,4-b] pyrrolizin-7-yl) but-2- -amid (blanding av E og Z);
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-chloroacrylamide;
(S,Z)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-chloroacrylamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-4-(piperidin-l-yl)but-2-enamide;
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)propiolamide;

(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)but-2-ynamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-4-(diethylamino)but-2-enamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-4-(ethyl(methyl)amino)but-2-enamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-4-(isopropyl(methyl)amino)but-2-enamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-7-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[1,2-a]azepin-8-yl)acrylamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-ethylidene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-(propan-2-ylidene)-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-N-methylacrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)-N-methylacrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)-N-methylacrylamide;
N-((7S)-4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)acrylamide;

(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-N-methylacrylamide;
(S)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-yl)-9,10-dihydro-8H-pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[1,2-a]azepin-8-yl)acrylamide;
N-((6R*,8S) -4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido [5,4-b] indolizin-8-yl) akrylamid; og
N-((6S*,8S)-4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide.

7. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor forbindelsen er valgt fra følgende gruppe av forbindelser:
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)acrylamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-chloroacrylamide;
(S,Z)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-chloroacrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(S,E)-N-(4-amino-6-ethylidene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-N-methylacrylamide;
(R)-N-(4-amino-6-methylene-5-(quinolin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)-N-methylacrylamide;
(R) -N- (4-amino-6-metyl-5- (kinolin-3-yl) -8,9-dihydropyrimido [5,4-b] indolizin-8-yl) -N-metylakrylamid; og
(R)-N-(4-amino-5-(quinolin-3-yl)-9,10-dihydro-8H-pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[1,2-a]azepin-8-yl)acrylamide.

8. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 7, hvor forbindelsen er (S)-N-(4-amino-6-metylen-5-(kinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-

pyrimido[5,4-b] pyrrolizin-7-yl)akrylamid eller et salt derav.

9. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 7, hvor forbindelsen er (S)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido [5,4-b]indolizin-8-yl)akrylamid eller et salt derav.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

11. Forbindelse eller salt derav som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse som et antitumormiddel.

12. Forbindelse eller salt derav som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i forebygging eller behandling av kreft.