



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3103802 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

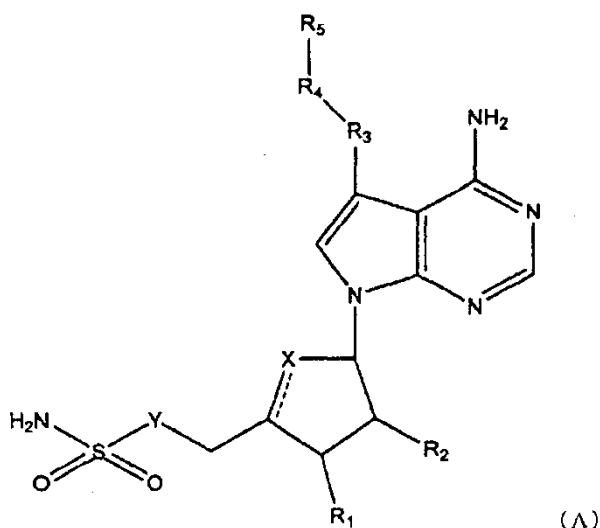
(21)	Translation Published	2018.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.08
(86)	European Application Nr.	15811341.5
(86)	European Filing Date	2015.06.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.14
(30)	Priority	2014.06.24, JP, 2014129740 2015.02.10, JP, 2015024785
(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, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP-Japan
(72)	Inventor	MIZUTANI, Takashi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan YOSHIMURA, Chihoko, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan KONDO, Hitomi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shilbaraki 300-2611, JP-Japan KITADE, Makoto, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 200-22 Motohara Kamikawamachi, Kodama-gun Saitama 367-0241, JP-Japan OHKUBO, Shuichi, 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 PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUND OR SALT THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME, ESPECIALLY AGENT FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF TUMORS ETC BASED ON NAE INHIBITORY EFFECT
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/061551, KIELKOWSKI, P. ET AL.: '7-Aryl-7-deazaadenine 2'-Deoxyribonucleoside Triphosphates (dNTPs): Better Substrates for DNA Polymerases than dATP in Competitive Incorporations' ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION vol. 53, no. 29, 30 May 2014, pages 7552 - 7555, XP055247273, JP-A- 2008 530 027, WO-A1-2013/108809

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 eller et salt derav, representert ved Formel (A) nedenfor:



5

hvor:

er en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;

10 X er -O-, -CH₂- eller -CH=;

Y er -NH- eller -O-;

R₁ er hydrogen, fluor, en hydroksygruppe, en cyanogruppe eller en aminogruppe;

15 R₂ er hydrogen, fluor, en hydroksygruppe, en cyanogruppe eller en aminogruppe;

R₃ er a vinylengruppe, en etynylengruppe, en C₆-C₁₄ arylengruppe eller en monocyklisk eller bicyklisk heteroarylengruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O;

R₄ er en binding, en metylengruppe eller en C₃-C₇ cykloalkylidengruppe;

20 R₅ er en C₃-C₇ mettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆, en C₆-C₁₀ umettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆ eller en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere R₆;

R₆ er

25 halogen,
en hydroksygruppe,
en cyanogruppe,

- en C1-C6 alkylgruppe som kan ha én eller flere fenoksygruppe som en substituent,
 en karbamoylgruppe,
 en C1-C6 alkoksykarbonylgruppe,
 en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett
 5 heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O,
 en monocyklisk eller bicyklisk mettet heterocykloalkylgruppe med minst ett
 heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere av
 enten halogen, hydroksygruppe, karboksylgruppe, eller C1-C6 alkylgruppe som en
 substituent,
 10 en aminogruppe,
 en mono- eller di-(C1-C4 alkyl) aminogruppe som kan ha én eller flere
 hydroksygruppe eller fenylgruppe som en substituent,
 en C1-C6 alkoksygruppe som kan ha én eller flere av enten halogen, C3-C7 mettet
 cykloalkylgruppe eller monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med
 15 minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O som en substituent,
 en benzyloksygruppe som kan ha én eller flere karbamoylgruppe som en substituent,
 en C1-C6 alkyltiogruppe,
 en C1-C6 alkylsulfonylgruppe, eller
 en aminosulfonylgruppe,
 20 når to eller flere R₆ er til stede, kan flerheten av R₆ være like eller forskjellige.

2. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1, hvor i Formel (A), R₁ er hydrogen, fluor, eller en hydroksygruppe;

- R₂ er hydrogen, fluor eller en hydroksygruppe; og
 25 R₃ er en etynylengruppe eller enmonocyklisk eller bicyklisk heteroarylengruppe
 med 1 til 4 av minst én type heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O.

3. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1 eller 2, hvor i Formel (A), R₁ er en hydroksygruppe;

- 30 R₂ er hydrogen eller en hydroksygruppe;
 R₃ er en etynylengruppe, eller en monocyklisk heteroarylengruppe med 2 av
 minst én type heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O;
 R₅ er a C3-C7 mettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆, en C6-C10
 umettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆, eller en monocyklisk eller
 35 bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen
 bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere R₆; og

R₆ er halogen; en hydroksygruppe; en cyanogruppe; en C1-C6 alkylgruppe som kan ha én eller flere fenoksygruppe som en substituent; en karbamoylgruppe; en C1-C6 alkoksykarbonylgruppe; en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O; en monocyklisk eller bicyklisk mettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere av enten halogen, hydroksygruppe, karboksylgruppe eller C1-C6 alkylgruppe som en substituent; en aminogruppe; en mono- eller di-(C1-C4 alkyl) aminogruppe som kan ha én eller flere hydroksygruppe eller fenylgruppe som en substituent; en C1-C6 alkoksygruppe som kan ha én eller flere av enten halogen, C3-C7 mettet cykloalkylgruppe, eller monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O som en substituent; en benzyloksygruppe som kan ha én eller flere karbamoylgruppe som en substituent; en C1-C4 alkyltiogruppe; en C1-C4 alkylsulfonylgruppe; eller et aminosulfonylgruppe (når to eller flere R₆ er til stede, kan flerheten av R₆ være like eller forskjellige).

4. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor, i Formel (A), R₁ er en hydroksygruppe;

R₂ er hydrogen eller en hydroksygruppe;

R₃ er en etynylengruppe eller en monocyklisk heteroaryleengruppe med 2 av minst én type heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O;

R₅ er en C3-C7 mettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆; en C6-C10 umettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆, eller en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere R₆; og

R₆ er fluor; klor; en hydroksygruppe; en cyanogruppe; en C1-C6 alkylgruppe som kan ha én eller flere fenoksygruppe som en substituent; en karbamoylgruppe; en C1-C6 alkoksykarbonylgruppe; en pyridinylgruppe; en azetidinyllgruppe; en hydroksyazetidinyllgruppe; en tiomorfolinylgruppe; en dioksidtiomorfolinylgruppe; en metylpiperazinylgruppe; en hydroksypiperidinylgruppe; en oksopiperidinylgruppe; en piperidinylgruppe; en hydroksy pyrrolidinylgruppe; en oksopyrrolidinylgruppe; en pyrrolidinylgruppe; en karboksylpyrrolidinylgruppe; en fluorpyrrolidinylgruppe; en morfolinylgruppe; en 9-oksa-3-azabicyklo[3,3,1]nonan-3-ylgruppe; en 3-oksa-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ylgruppe; en aminogruppe; en metylaminogruppe; en etylaminogruppe; en isopropylaminogruppe; en hydroksyetylaminogruppe; en dimetylaminogruppe; en fenylmetylaminogruppe; en C1-C6 alkoksygruppe som kan ha én eller flere av enten halogen, C3-C7 mettet cykloalkylgruppe, eller monocyklisk

5 eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O som en substituent; en benzyloksygruppe som kan ha én eller flere karbamoylgruppe som en substituent; en C1-C4 alkyltiogruppe; en C1-C4 alkylsulfonylgruppe; eller et aminosulfonylgruppe (når to eller flere R₆ er til stede, kan flerheten av R₆ være like eller forskjellige).

5. Forbindelse eller et salt derav ifølge kravene 1 til 4, hvor, i Formel (A), R₁ er en hydroksygruppe;

R₂ er en hydroksygruppe;

10 R₃ er en etynylengruppe;

R₄ er en binding;

R₅ er en C6-C10 umettet cykloalkylgruppe som kan ha én eller flere R₆; eller en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe med minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere R₆; og

15 R₆ er fluor; klor; en hydroksygruppe; en cyanogruppe; en metylgruppe; en 3-fluorpyrrolidinyllgruppe; en morfolinyllgruppe; en tiomorfolinyllgruppe; en 3-hydroksyazetidinyllgruppe; en azetidinyllgruppe; en aminogruppe; en N-metylaminogruppe; en C1-C6 alkoksygruppe som kan ha én eller flere av enten halogen eller C3-C7 mettet cykloalkylgruppe som en substituent; eller en C1-C4 alkyltiogruppe (når to eller flere R₆ er til stede, kan flerheten av R₆ være like eller forskjellige).

6. Forbindelse eller et salt derav ifølge kravene 1 til 5, hvor i Formel (A), Y er -NH-;

R₁ er en hydroksygruppe;

25 R₂ er en hydroksygruppe;

R₃ er en etynylengruppe;

R₄ er en binding;

R₅ er en fenylgruppe eller en naftylgruppe som kan ha én eller flere R₆; eller en monocyklisk eller bicyklisk umettet heterocykloalkylgruppe som har minst ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, S og O og som kan ha én eller flere R₆;

30 R₆ er fluor; en metylgruppe; en 3-fluorpyrrolidinyll; en 3-hydroksyazetidinyll; azetidinyll; en aminogruppe; en N-metylaminogruppe; en C1-C6 alkoksygruppe som kan ha én eller flere cyklopropylgruppe; eller en C1-C4 alkyltiogruppe (når to eller flere R₆ er til stede, kan flerheten av R₆ være like eller forskjellige).

35

7. Forbindelse eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor forbindelsen eller et salt derav er minst et medlem valgt fra gruppen bestående av: 4-

- amino-5-[2-(2,6-difluor fenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-difluor-fenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
5 4-amino-5-[2-[2,6-difluor-4-(metylamino)fenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-
dihidroksy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-5-[2-[2,6-difluor-4-[(3R)-3-fluor pyrrolidin-1-yl]fenyl]etynyl]-7-
[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-
yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
10 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoksy-4,6-difluor-
fenyl)etynyl]pyrrolo[2, 3-d] pyrimidin;
4-amino-5-[2-[2,6-difluor-4-(3-hidroksy azetidin-1-yl)fenyl]etynyl]-7-
[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-
15 yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-difluor-fenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-
dihidroksy-5-[(sulfamoylamino)metyl]-tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3 -d]pyrimidin;
4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoksy-6-fluor-
20 fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-fluor-6-propoksy-
fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
25 [(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-
fluor-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin;
4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksy-5-
[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-fluor-
fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
30 4-amino-5-[2-[2-(cyklopropyl metoksy)-6-fluor-fenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-
dihidroksy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroksy-4-[(sulfamoylamino)metyl]cyklopentyl]-5-
[2-(2-fluor-6-metylsulfanyl-fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin;
8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroksy-4-
35 [(sulfamoylamino)metyl]cyklopentyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-fluor-4-
metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin;
4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihidroksy-3-[(sulfamoylamino)metyl]cyklopent-2-en-1-

yl]-5-[2-(2-etoksy-6-fluor-fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; og
4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroksy-3-[(sulfamoylamino)metyl]cyklopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-fluor-6-metylsulfanyl-fenyl)etynyl]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin; og salter av disse forbindelser.

5

8. NAE-inhibitor omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, som en aktiv bestanddel.

10

9. Farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7.

10. Antitumormiddel omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7.