



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3140303 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

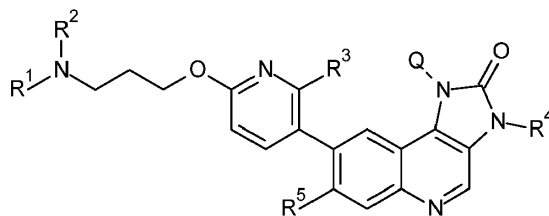
(21)	Translation Published	2018.07.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.03.28
(86)	European Application Nr.	15724351.0
(86)	European Filing Date	2015.05.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.15
(30)	Priority	2014.05.08, US, 201461990232 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Astrazeneca AB, 151 85 Södertälje, SE-Sverige
(72)	Inventor	BARLAAM, Bernard Christophe, AstraZeneca Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, CB4 0WG, GB-Storbritannia PIKE, Kurt Gordon, AstraZeneca Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge CB4 0WG, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONE COMPOUNDS AND THEIR USE IN TREATING CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/139747, CN-A- 102 399 218, CN-A- 102 372 711

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 (I):



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der:

Q er en syklobutyl- eller syklopentylring, som hver eventuelt er substituert med en hydroksy- eller metoksygruppe, eller **Q** er en oksetanyl-, tetrahydrofuranyl- eller oksanylring, idet hver av disse eventuelt er substituert med en metylgruppe;

R¹ er metyl;

R² er hydrogen eller metyl; eller **R¹** og **R²** sammen danner en azetidinyll-, pyrrolidinyll- eller piperidinyllring;

R³ er hydrogen eller fluor;

R⁴ er hydrogen eller metyl; og

R⁵ er hydrogen eller fluor.

2. Forbindelsen med formel (I) som angitt i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der **Q** er syklobutyl, 1-metoksy-syklobut-3-yl, 1-hydroksy-syklobut-3-yl, 3-metoksysyklopent-1-yl, oksetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oksan-3-yl, oksan-4-yl eller 4-metyloksan-4-yl.

3. Forbindelsen med formel (I) som angitt i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der **Q** er 1-metoksy-syklobut-3-yl, 1-hydroksy-syklobut-3-yl eller oksan-4-yl.

4. Forbindelsen med formel (I) som angitt i krav 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der **R¹** er metyl og **R²** er hydrogen eller metyl.

5. Forbindelsen med formel (I) som angitt i ett av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der både **R³** og **R⁵** er hydrogen.

6. Forbindelsen med formel (I) som angitt i ett av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der **R⁴** er metyl.

7. Forbindelsen med formel (**I**), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som angitt i krav 1 der:

Q er 1-metoksy-syklobut-3-yl, 1-hydroksy-syklobut-3-yl, 3-metoksysyklopent-1-yl, oksetan-3-yl, oksan-3-yl, oksan-4-yl eller 4-metyloksan-4-yl;

5 **R¹** er metyl;

R² er hydrogen eller metyl; eller **R¹** og **R²** sammen danner en azetidinyll-, pyrrolidinyll- eller piperidinyllring;

R³ er hydrogen eller fluor;

R⁴ er hydrogen eller metyl; og

10 **R⁵** er hydrogen eller fluor.

8. Forbindelsen med formel (**I**), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som angitt i krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:

15 8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-3-metyl-1-(4-metyloksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

20 8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksetan-3-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-hydroksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

25 8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(4-metyloksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

30 8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-3-metyl-1-(oksetan-3-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-3-metyl-1-[(3*R*)-oksan-3-yl]imidazo[5,4-c] kinolin-2-on;

35 8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-7-fluor-3-metyl-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]imidazo[5,4-c] kinolin-2-on;

8-[6-(3-dimetylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3H-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-(oksan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoksy]pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-hidroksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 5 1-(3-*cis*-hidroksysyklobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3*R*)-oksan-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;
- 10 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)-2-fluorpyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)-2-fluorpyridin-3-yl]-7-fluor-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 15 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)-2-fluorpyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)-2-fluorpyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)-2-fluorpyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3*R*)-oksan-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;
- 20 7-fluor-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]-1-[(3*S*)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 7-fluor-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]-1-[(3*S*)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 25 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoksysyklopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-(3-dimethylaminopropoksy)pyridin-3-yl]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoksysyklopentyl]-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 7-fluor-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 30 1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 35 3-metyl-1-(oksan-4-yl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;

- 3-metyl-1-[(3*R*)-oksan-3-yl]-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo [5,4-c]kinolin-2-on;
- 1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 5 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-[(3*R*)-oksan-3-yl]imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-(oksan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 10 on;
- 3-metyl-1-(oksan-4-yl)-8-[6-(3-piperidin-1-ylpropoksy)pyridin-3-yl]imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoksy]pyridin-3-yl]-1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metylimidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 15 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-8-[6-(3-metylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-8-[6-(3-metylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-1-[(3*S*)-oksan-3-yl]imidazo[5,4-c]kinolin-2-on; og
- 20 1-(*cis*-3-metoksysyklobutyl)-3-metyl-8-[6-(3-metylamino)propoksy]pyridin-3-yl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-8-[6-[3-(metylamino)propoksy]-3-pyridyl]-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 25 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-syklobutyl-8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 30 7-fluor-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]-1-[(3*S*)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-7-fluor-3-metyl-1-[(3*S*)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 35 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

- 1-syklobutyl-8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-3-metyl-1-(oksetan-3-yl)imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 5 7-fluor-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on
- 3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo
- 10 [4,5-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-1-(oksetan-3-yl)-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-syklobutyl-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 15 1-syklobutyl-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]-1-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(azetidin-1-yl)propoksy]-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 20 8-[2-fluor-6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]-3-metyl-1-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-7-fluor-1-[(1R,3R)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 25 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-7-fluor-1-[(1S,3S)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-[(1R,3R)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-[(1S,3S)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoksy]-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 30 1-[(1S,3S)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 1-[(1R,3R)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-8-[6-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)-3-pyridyl]imidazo [4,5-c]kinolin-2-on;
- 35 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-1-[(1R,3R)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;
- 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-2-fluor-3-pyridyl]-1-[(1S,3S)-3-metoksisyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-c]kinolin-2-on;

8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-7-fluor-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoksysyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-*c*]kinolin-2-on; og
 8-[6-[3-(dimetylamino)propoksy]-3-pyridyl]-7-fluor-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoksysyklopentyl]-3-metyl-imidazo[4,5-*c*]kinolin-2-on.

5

9. Forbindelsen med formel (I), som angitt i krav 1, som er 8-[6-(3-dimetylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-*c*]kinolin-2-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **10.** Forbindelsen med formel (I), som angitt i krav 1, som er 8-[6-(3-dimetylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-*c*]kinolin-2-on.

11. Forbindelsen med formel (I), som angitt i krav 1, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av 8-[6-(3-dimetylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-*c*]kinolin-2-on.

15

12. Forbindelse med formel (I), som angitt i krav 1, som er en krystallinsk form (form A) av 8-[6-(3-dimetylamino)propoksy]pyridin-3-yl]-3-metyl-1-(oksan-4-yl)imidazo[5,4-*c*]kinolin-2-on, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (oppnådd ved anvendelse av kobberstråling) med minst to spesifikke topper ved 2-theta = 3,9 og 11,6° (pluss eller minus 0,2° 2-theta).

20

13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge ett av kravene 1 til 12, og minst ett farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

25

14. Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge ett av kravene 1 til 12, for anvendelse i terapi.

30 **15.** Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som angitt i krav 14, hvori terapien er behandling av kreft.

16. Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av kreft, som angitt i krav 15, der forbindelsen med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres i kombinasjon med radioterapi.

35

17. Forbindelse med formel (**I**) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av kreft, som angitt i krav 15, der forbindelsen med formel (**I**), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres i kombinasjon med minst ett ytterligere antitumorstoff valgt fra gruppen som består av cisplatin, oksaliplatin, 5 karboplatin, valrubicin, idarubicin, doksorubicin, pirarubicin, irinotekan, topotekan, amrubicin, epirubicin, etoposid, mitomycin, bendamustin, klorambucil, syklofosfamid, ifosfamid, karmustin, melfalan, bleomycin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 og AZD6738.

18. Forbindelse med formel (**I**), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for 10 anvendelse ved behandling av kreft, som angitt i ett av kravene 15 til 17, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av kolorektalkreft, glioblastom, magekreft, eggstokkreft, diffus stort B-cellelymfom, kronisk lymfocytisk leukemi, akutt myeloid leukemi, skvamøst cellekarsinom i hode og hals, brystkreft, trippel negativ brystkreft, hepatocellulært karsinom, småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft.