



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3168219 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.09.13

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.03.31

(86) European Application Nr. 15818440.8

(86) European Filing Date 2015.07.06

(87) The European Application's Publication Date 2017.05.17

(30) Priority 2014.07.07, JP, 2014139628

(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 Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

(72) Inventor HAGINOYA, Noriyasu, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
SUZUKI, Takashi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
HAYAKAWA, Miho, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
OTA, Masahiro, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
TSUKADA, Tomoharu, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

KOBAYASHI, Katsuhiro, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58
HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 1408710, Japan
ANDO, Yosuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58
HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
JIMBO, Takeshi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58
HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
NAKAMURA, Koichi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58
HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **PYRIDONE DERIVATIVE HAVING TETRAHYDROPYRANYL METHYL GROUP**

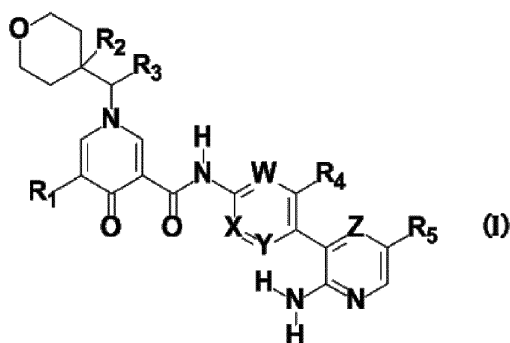
(56) References

Cited: WO-A1-01/70726
WO-A1-2009/047514
WO-A1-2010/126914
US-A1- 2013 281 428
JP-A- 2010 533 159
JP-A- 2011 500 778
JP-A- 2011 500 801
WO-A1-2013/115280

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. En forbindelse representert med den generelle formelen (I) eller et farmasøytisk
5 akseptabelt salt derav:

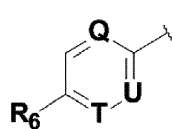


hvor

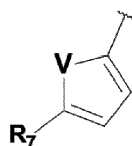
W, X og Y hver uavhengig representerer et nitrogenatom, C-H, C-F eller C-Cl,
Z representerer et nitrogenatom, C-H, C-F, C-Cl, C-C₁-C₆ alkyl eller C-C₁-

10 C₆ alkoksygruppe,

R₁ representerer en gruppe representert med den følgende formelen (II-1) eller
(II-2):



(II-1)



(II-2)

hvor i formelen (II-1),

15 Q representerer et nitrogenatom, C-H eller C-F,

T representerer et nitrogenatom eller C-H,

U representerer et nitrogenatom eller C-H, og

R₆ representerer et halogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, en C₃-

C₆ sykloalkylgruppe, en cyanogruppe eller en trifluormetoksygruppe, og

20 i formelen (II-2),

V representerer et svelatom eller et oksygenatom, og

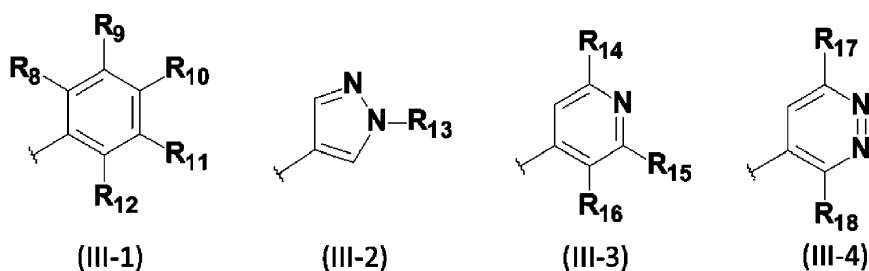
R₇ representerer en C₁-C₆ alkylgruppe,

R₂ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, en C₁-
C₆ alkoksygruppe, eller en cyanogruppe,

25 R₃ representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe,

R₄ representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe, og

R₅ representerer et hydrogenatom eller en gruppe representert ved den følgende
formelen (III-1), (III-2), (III-3) eller (III-4):



hvor i formelen (III-1),

R₈ og R₁₂ hver uafhængig repræsenterer et hydrogenatom eller et deuteriumatom, R₉ repræsenterer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C₁-C₆ alkoxysgruppe, R₁₀ repræsenterer et hydrogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe eventuelt substitueret med en heterosykloalkylgruppe, eller en C₁-C₆ alkoxysgruppe eventuelt substitueret med en heterosykloalkylgruppe eventuelt substitueret med en C₁-C₆ alkylgruppe, og R₁₁ repræsenterer et hydrogenatom, en C₁-C₆ alkoxysgruppe, eller en deuterium-substitueret C₁-C₆ alkoxysgruppe,

i formelen (III-2),

R₁₃ repræsenterer en C₁-C₆ alkylgruppe eventuelt substitueret med en heterosykloalkylgruppe, eller en heterosykloalkylgruppe,

i formelen (III-3),

R₁₄ repræsenterer et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe,

R₁₅ repræsenterer et hydrogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, eller en C₁-C₆ alkoxysgruppe, og

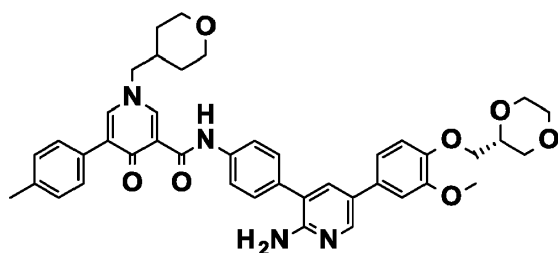
R₁₆ repræsenterer et hydrogenatom eller et halogenatom, og

i formelen (III-4),

R₁₇ repræsenterer en C₁-C₆ alkoxysgruppe, og

R₁₈ repræsenterer en C₁-C₆ alkoxysgruppe.

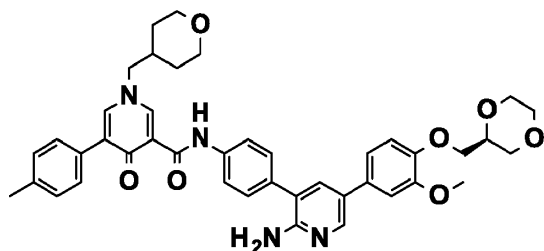
2. Forbindelse ifølge krav 1, som er N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ylmetoksy]-3-metoksyfenyl}pyridin-3-yl)fenyl]-5-(4-metylfenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid repræsenteret ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, som er N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioksan-2-ylmetoksy]-3-metoksyfenyl}pyridin-3-yl)fenyl]-5-(4-metylfenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-

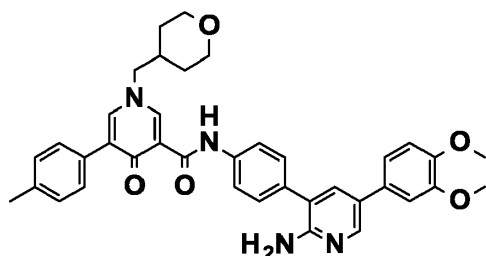
2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

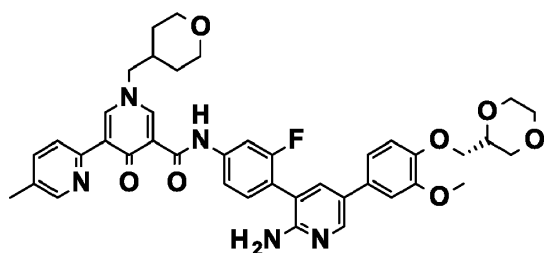
4. Forbindelse ifølge krav 1, som er N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoksyfenyl)pyridin-3-yl]fenyl}-5-(4-metylphenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:



10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1 som, er N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ylmetoksy]-3-metoksyfenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorfenyl]-5-metyl-4'-okso-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-karboksamid representert ved den følgende formelen:

15

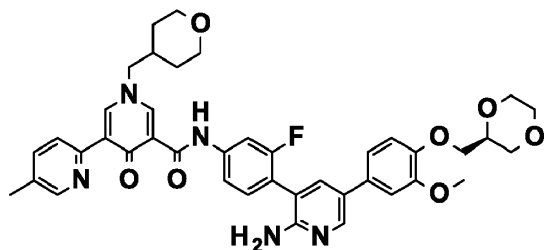


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

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

20

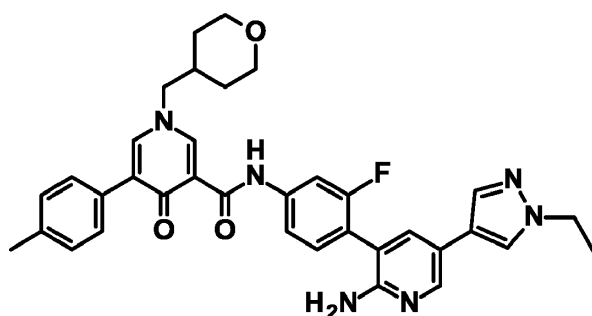
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioksan-2-ylmetoksy]-3-metoksyfenyl}pyridin-3-yl)-3-fluorfenyl]-5-metyl-4'-okso-1'-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1',4'-dihydro-2,3'-bipyridin-5'-karboksamid representert ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

N-{4-[2-amino-5-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-fluorfenyl}-5-(4-metylfenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:

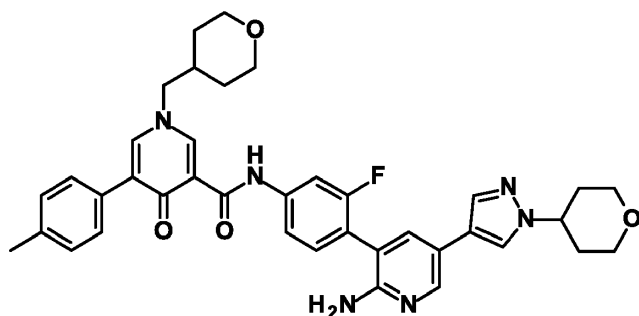
5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}-3-fluorfenyl)-5-(4-metylfenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:

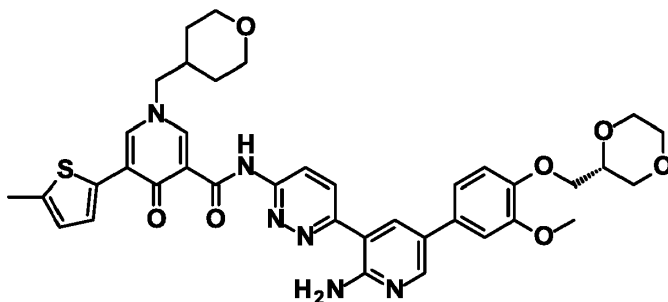
10



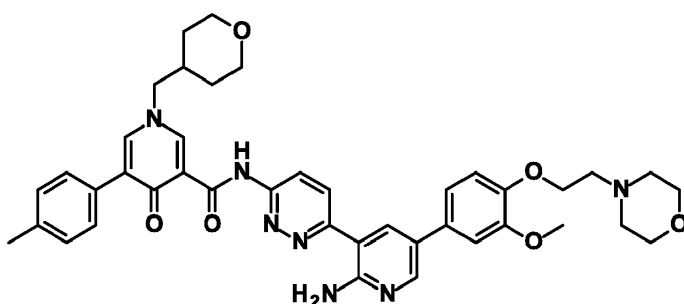
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

N-[6-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioksan-2-ylmetoksy]-3-metoksyfenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(5-metyltiofen-2-yl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:

15



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
 N-[6-(2-amino-5-{3-metoksy-4-[2-(morfolin-4-yl)etoksy]fenyl}pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl]-5-(4-metylfenyl)-4-okso-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-
 1,4-dihydropyridin-3-karboksamid representert ved den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Hydrobromid, nitrat, sulfat, fosfat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat eller p-toluensulfonat av en forbindelse ifølge krav 2.

8. Metansulfonat av en forbindelse ifølge krav 4.

9. Metansulfonat, fosfat, naftalen-1,5-disulfonat eller sulfat av en forbindelse ifølge krav 5.

10. Krystall av et metansulfonat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,74, 7,56, 8,96, 11,38, 12,36, 14,78, 15,60, 16,16, 18,70$ og $24,10$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

11. Krystall av et hydrobromid ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,84, 7,72, 9,40, 11,62, 14,92, 15,48, 16,70, 18,88, 19,32$ og $24,40$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

12. Krystall av et nitrat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,82, 7,66, 9,28, 9,52, 11,54, 15,26, 15,54, 16,62, 19,24$ og

24,56 i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

5 **13.** Krystall av et sulfat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,74, 7,56, 8,92, 9,58, 11,36, 12,38, 14,68, 15,64, 16,06$ og $24,38$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

10 **14.** Krystall av et fosfat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,74, 7,56, 8,80, 9,56, 11,34, 14,56, 15,74, 23,68, 24,34$ og $24,68$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

15 **15.** Krystall av etansulfonat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 6,72, 7,90, 12,02, 13,40, 16,90, 17,88, 19,00, 19,80, 21,26$ og $24,18$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

20 **16.** Krystall av et benzensulfonat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 9,22, 10,60, 10,82, 11,10, 13,40, 15,78, 17,50, 18,66, 21,02$ og $26,10$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

25 **17.** Krystall av et p-toluensulfonat ifølge krav 7, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 4,18, 5,12, 13,44, 14,98, 16,96, 17,44, 18,92, 19,72, 20,16$ og $23,04$ i en pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

30 **18.** Krystall av et fosfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 4,28, 8,42, 8,64, 10,54, 12,72, 13,48, 15,90, 17,00, 17,46$ og $21,26$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

35 **19.** Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,66, 6,42, 7,32, 9,76, 11,00, 12,88, 18,42, 19,62, 20,54$ og $24,22$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

20. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,64, 6,40, 7,32, 9,76, 17,38, 18,42, 19,64, 20,56, 22,90$ og $24,20$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

5

21. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 17,34, 18,38, 19,34, 20,56, 21,52$ og $22,94$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

10

22. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,62, 6,38, 7,28, 9,74, 17,30, 18,36, 19,54, 20,52, 22,86$ og $24,14$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

15

23. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,64, 6,40, 7,30, 9,76, 12,86, 18,40, 19,62, 20,54, 22,92$ og $24,20$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

20

24. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 3,64, 6,36, 7,30, 18,36, 19,04, 19,42, 19,70, 20,12, 20,42$ og $21,32$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

25

25. Krystall av et sulfat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 5,62, 7,18, 9,22, 10,36, 15,56, 16,40$ og $20,86$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber- $K\alpha$ -stråling. (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

30

26. Krystall av et naftalen-1,5-disulfonat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 6,14, 6,98, 11,24, 14,84, 17,48, 19,54, 20,94, 22,38, 23,20$ og $24,70$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

35

27. Krystall av et naftalen-1,5-disulfonat ifølge krav 9, hvor krystallet har karakteristiske peaks ved diffraksjonsvinkler $2\theta = 9,24, 9,58, 14,00, 14,46, 16,70, 17,02, 18,22, 20,24, 21,64$ og $25,52$ i et pulverrøntgendiffraksjonsmønster oppnådd ved bestråling med kobber $K\alpha$ -stråling (bølgelengde $\lambda = 1,54$ Ångstrøm).

28. Axl-inhibitor omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **29.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10 **30.** Medikament omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som en aktiv ingrediens.

31. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 29 eller et medikament ifølge krav 30 for bruk i terapi.

15

32. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 29 eller et medikament ifølge krav 30 for bruk i behandlingen av en hyperproliferativ sykdom.

20 **33.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 29 eller et medikament ifølge krav 30 for bruk i behandlingen av kreft, forebygging av kreftmetastase, å overvinne legemiddelresistens av en kreft, eller inhibering av å få medikamentresistens av en kreft.

25

34. Forbindelse, farmasøytisk sammensetning eller medikament for bruk i behandlingen av kreft, forebygging av kreftmetastase, å overvinne legemiddelresistens av en kreft, eller inhibering av å få medikamentresistens av en kreft ifølge krav 33, hvor kreften er valgt fra brystkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, lungekreft, magekreft, eggstokkreft, 30 kreft i endometrium, nyrekreft, hepatocellulær kreft, skjoldbruskkjertelkreft, livmorkreft, spiserørskreft, plateepitelkreft, leukemi, osteosarkom, melanom, glioblastom, neuroblastom og kreft i bukspyttkjertelen.