



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3169328 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/47 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C12Q 1/6883 (2018.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.09
(86)	European Application Nr.	15738916.4
(86)	European Filing Date	2015.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.24
(30)	Priority	2014.07.17, EP, 14306164
(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	ABIVAX, 5 rue de la Baume, 75008 Paris, Frankrike Centre National de la Recherche Scientifique, 3, rue Michel Ange, 75794 Paris Cedex 16, Frankrike Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, Frankrike Université de Montpellier, 163 Rue Auguste Broussonnet, 34090 Montpellier, Frankrike
(72)	Inventor	TAZI, Jamal, 4 rue Condorcet, F-34380 Clapiers, Frankrike NAJMAN, Romain, 29b rue du 11 Novembre 1918, F-94240 L'Hay-les-Roses, Frankrike MAHUTEAU, Florence, 36 avenue Hoche, F-78470 Saint Remy Les Chevreuses, Frankrike SCHERRER, Didier, 18 avenue de la Fée Mélusine, F-34170 Castelnau Le Lez, Frankrike HAHNE, Michael, 33, rue Lakanal, F-34090 Montpellier, Frankrike CHEBLI, Karim, 20, rue Boucarié, F-34110 Frontignan, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **QUINOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES**

(56) References

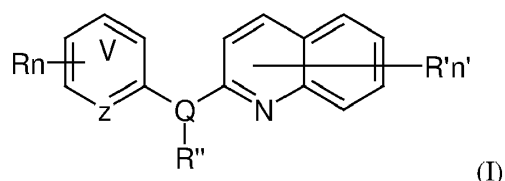
Cited:

- WO-A1-2014/111892
 US-A1- 2012 202 870
 WO-A2-2007/103162
 WO-A2-2010/143168
 EP-A1- 2 465 502
 JP-A- S5 272 821
 WO-A1-2004/007461
 US-A1- 2009 227 628
 WO-A1-2010/127208
 WO-A1-2015/131019
 WO-A1-2015/001518
 YANBORISOVA O A ET AL: "[Derivatives of 2-aminocinchoninic acids: synthesis and antiinflammatory activity]", KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL, IZDATEL'STVO FOLIUM, RU, vol. 28, no. 1, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 29-31, XP008175621, ISSN: 0023-1134 -& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YANBORISOVA, O. A. ET AL: "Derivatives of 2-aminocinchoninic acids: synthesis and antiinflammatory activity", XP002737778, retrieved from STN Database accession no. 1995:796563
 GEORGIOS KOUKOS ET AL: "MicroRNA-124 Regulates STAT3 Expression and Is Down-regulated in Colon Tissues of Pediatric Patients With Ulcerative Colitis", GASTROENTEROLOGY, vol. 145, no. 4, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 842-852.e2, XP055225092, PHILADELPHIA, PA ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.001
 K. SAMIR ET AL.: "Microwave Mediated Dearylation of 2-Aryloxy-5-Nitropyridine", RESEARCH JOURNAL OF CHEMICAL SCIENCES, vol. 1, no. 6, 2011, pages 84-87, XP002734224,
 KUDUK S D ET AL: "Amiloride derived inhibitors of acid-sensing ion channel-3 (ASIC3)", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 9, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 2514-2518, XP026041304, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.03.029 [retrieved on 2009-03-14]
 ALSAIDI H ET AL: "CONVENIENT SYNTHESIS OF HETEROARYL PHENYL ETHERS FROM CHLOROPYRIDINES AND CHLOROQUINOLINES USING PHASE-TRANSFER CATALYSIS", SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 11, 1 November 1980 (1980-11-01), pages 921-924, XP002937892, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/S-1980-29272
 HUANG-KAI PENG ET AL: "Synthesis and anti-HCV activity evaluation of anilinoquinoline derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 2, 28 November 2011 (2011-11-28), pages 1107-1110, XP028438490, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.11.121 [retrieved on 2011-12-04]
 YANG SUN ET AL: "MicroRNA-124 mediates the cholinergic anti-inflammatory action through inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines", CELL RESEARCH - XIBAO YANJIU, vol. 23, no. 11, 27 August 2013 (2013-08-27), pages 1270-1283, XP055225079, GB, CN ISSN: 1001-0602, DOI: 10.1038/cr.2013.116 cited in the application
 O.A. YANBORISOVA ET AL.: "Synthesis and Antiinflammatory Activity of 2-Arylamino-cinchoninic Acids and Amides of 1,2-Dihydro-2-Oxocinchoninic Acid", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 29, no. 6, 1995, pages 404-405, XP002734223,

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

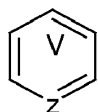
1. Forbindelse på formelen (I)



5 der:

Z er C eller N,

V er C eller N,



står for en aromatisk ring der V er C eller N, og når V er N, er V i orto, meta eller para av
10 Z, dvs. danner henholdsvis en pyridin-, en pyridazin-, en pyrimidin- eller en
pyrazingruppe,

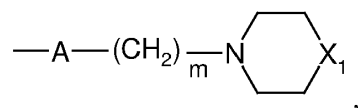
R uavhengig står for et hydrogenatom, en metylgruppe, en metoksygruppe, en
trifluormetylgruppe, en trifluormetoksygruppe, en aminogruppe, et halogenatom og en -
O-P(=O)-(OR₃)(OR₄)-gruppe, og mer spesielt et fluor- eller kloratom, en
15 trifluormetoksygruppe og en aminogruppe,

Q er N eller O, forutsatt at R'' ikke eksisterer når Q er O,

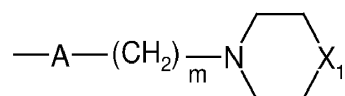
R₃ og R₄ uavhengig står for et hydrogenatom, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(Ra)₄ eller en benzylgruppe,
Ra står for et hydrogenatom, en (C₁-C₅)alkylgruppe eller en (C₃-C₆)sykloalkylgruppe,
n er 1, 2 eller 3,

20 n' er 1, 2 eller 3,

R' uavhengig står for et hydrogenatom, et halogenatom og mer spesielt et fluor- eller
kloratom, en aminogruppe, en metylgruppe, en -O-P(=O)-(OR₃)(OR₄)-gruppe eller en
gruppe

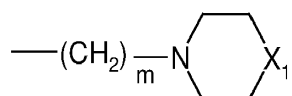


25 der A er O eller NH, m er 2 eller 3, og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃, forutsatt at når R' er en
slik gruppe, er n' 1 eller 2, og når n' er 2, er den andre R'-gruppen forskjellig fra gruppen,
eller R' alternativt uavhengig står for et hydrogenatom, et halogenatom og mer spesielt
et fluor- eller kloratom, en metylgruppe eller en gruppe



30 , der A er O eller NH, m er 2, og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃, forutsatt at når R' er en slik
gruppe, er n' 1 eller 2, og når n' er 2, er den andre R'-gruppen forskjellig fra gruppen,

R" er et hydrogenatom, en (C₁-C₄)alkylgruppe eller en gruppe



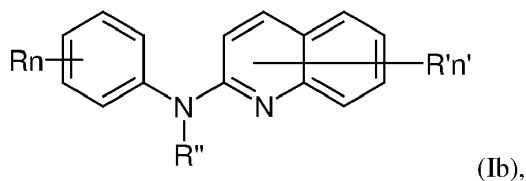
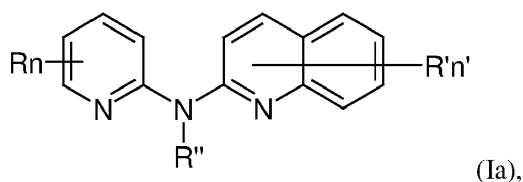
der m er 2 eller 3, og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃, eller et av dets farmasøytisk akseptable salter, til bruk i behandling og/eller forebygging av en betennelsessykdom, der

5 betennelsessykdommen er valgt fra listen som består av: inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, multippel sklerose, osteoartritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis, Sjögrens syndrom, bronkitt, astma og betennelse assosiert med kolonkarsinom.

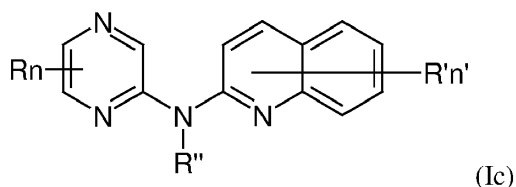
2. Forbindelse til bruk ifølge krav 1, der Q er N.

10

3. Forbindelse til bruk ifølge krav 1 eller 2, valgt blant

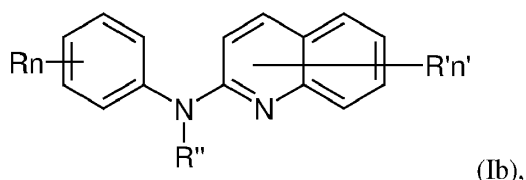


og



15 der R, R', R'', n og n' er som ifølge krav 1.

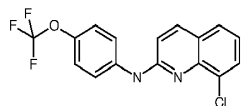
4. Forbindelse til bruk ifølge foregående krav, valgt blant



der R, R', R'', n og n' er som ifølge krav 1.

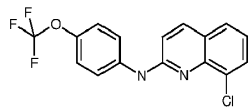
20

5. Forbindelse til bruk ifølge et av de foregående kravene, der forbindelsen på formelen (I) er en forbindelse på formelen (24)



og betennelsessykdommen er inflammatorisk tarmsykdom.

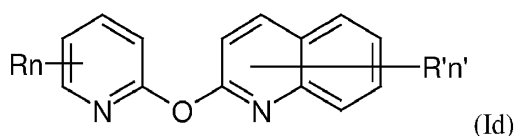
6. Forbindelse på formelen (24)



5

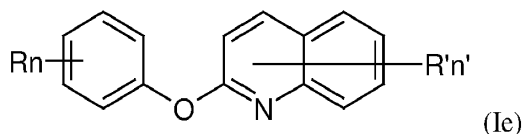
til bruk i behandling av revmatoid artritt.

7. Forbindelse på formelen (Id):



10 der R, R', n og n' er som ifølge krav 1.

8. Forbindelse på formelen (Ie)



15 der R, R', n og n' er som ifølge krav 1, til bruk i behandling og/eller forebygging av en betennelsessykdom, der betennelsessykdommen er valgt fra listen som består av: inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, multippel sklerose, osteoartritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis, Sjögrens syndrom, bronkitt, astma og betennelse assosiert med kolonkarsinom.

20 9. Forbindelse valgt fra en liste som består av:

- (8) 8-klor-5-(3-(piperidin-1-yl)propoksy)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
 - (9) 8-klor-N⁴-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-N²-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2,4-diamin
 - 25 - (10) 8-klor-N-metyl-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
 - (11) 8-klor-N⁴-(2-morfolinetyl)-N²-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2,4-diamin
 - (13) 4,8-diklor-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
 - (14) 8-klor-N-(3-morfolinpropyl)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
 - (15) 8-klor-6-(2-morfolinetoksy)-N-(3-morfolinpropyl)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- 30

- (16) 8-klor-5-(2-morfolinetoksy)-N-(3-morfolinpropyl)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- (17) 8-klor-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- 5 - (18) 8-klor-6-(2-(piperidin-1-yl)etoksy)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- (19) 8-klor-6-(3-(piperidin-1-yl)propoksy)-N-(4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- (20) 8-klor-N-(3-fluor-4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)kinolin-2-amin
- (21) N-(5-brom-4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)-8-klorkinolin-2-amin
- 10 - (22) N^2 -(8-klorkinolin-2-yl)- N^5 -(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)-4-(trifluormetyl)pyridin-2,5-diamin
- (28) 8-klor-N-metyl-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (29) 8-klor-5-(3-(piperidin-1-yl)propoksy)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (30) 8-klor-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- 15 - (31) 8-klor-N-(2-morfolinetyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (32) 8-klor-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (33) 8-klor-N-(4-morfolinbutyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (34) 8-klor- N^4 -(3-(piperidin-1-yl)propyl)- N^2 -(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2,4-diamin
- 20 - (35) 4,8-diklor-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (36) 8-klor-5-(2-morfolinetoksy)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (37) N^1 -(4,8-diklorkinolin-2-yl)-4-(trifluormetoksy)benzen-1,2-diamin
- (38) 4,8-diklor-N-(2-morfolinetyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (39) 8-klor-6-(2-morfolinetoksy)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- 25 - (40) 8-klor- N^2 -(2-morfolinetyl)- N^4 -(3-(piperidin-1-yl)propyl)- N^2 -(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2,4-diamin
- (41) 8-klor-N-(2-morfolinetyl)-N-(2-nitro-4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- (42) N^1 -(8-klorkinolin-2-yl)- N^1 -(2-morfolinetyl)-4-(trifluormetoksy)benzen-1,2-diamin
- (43) 8-klor-5-(2-morfolinetoksy)-N-(2-morfolinetyl)-N-(4-(trifluormetoksy)fenyl)kinolin-2-amin
- 30 - (44) N^1 -(8-klor-5-(2-morfolinetoksy)kinolin-2-yl)-4-(trifluormetoksy)benzen-1,2-diamin
- (46) 8-klor-2-((4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)oksy)kinolin
- (47) 4-(2-((8-klor-2-((4-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)oksy)kinolin-6-yl)oksy)etyl)morfolin
- (48) 8-klor-2-(4-(trifluormetoksy)fenoksy)kinolin
- 35 - (49) 4-(2-((8-klor-2-(4-(trifluormetoksy)fenoksy)kinolin-6-yl)oksy)etyl)morfolin
- (50) 4-(2-((8-klor-2-(4-(trifluormetoksy)fenoksy)kinolin-5-yl)oksy)etyl)morfolin
- (51) fosforsyre-mono-[8-klor-2-(4-trifluormetyl-pyridin-2-ylamino)-kinolin-6-yl] ester
- (52) fosforsyre-mono-[2-(8-klor-kinolin-2-ylamino)-5-trifluormetoksy-fenyl]-ester

- (53) fosforsyre-mono-[8-klor-2-(4-trifluormetoksy-fenylamino)-kinolin-6-yl]-ester
- og deres farmasøytisk akseptable salter, og mer spesielt valgt blant forbindelsene (8), (9), (10), (11), (30), (46), (47), (48), (49) og (50) som definert ovenfor eller ett av dets farmasøytiske salter.

5

10. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 5, til bruk for å behandle, redusere sannsynligheten for å utvikle, eller forsinke forekomsten av betennelsessykdommen.

10 11. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 1 til 4, der betennelsessykdommen er valgt fra listen som består av: inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, multippel sklerose, osteoartritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis, Sjögrens syndrom, bronkitt, astma og betennelse assosiert med kolonkarsinom, og spesielt av: inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og multippel sklerose, og enda mer spesielt av inflammatorisk tarmsykdom og multippel sklerose.

15

12. Forbindelse (Id) ifølge krav 7 eller en av forbindelsene valgt blant forbindelsene (8), (9), (10), (11), (44), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53) eller dens farmasøytisk akseptable salter, til bruk som legemiddel.

20 13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst én forbindelse på formelen (Id) ifølge krav 7 eller en av forbindelsene valgt blant forbindelsene (8), (9), (10), (11), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52) og (53), og mer spesielt en av forbindelsene (8), (9), (10), (11), (30), (46), (47),
25 (48), (49) og (50) ifølge krav 9.