



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3178818 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 403/04 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (21) Translation Published 2019.09.30
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.05.22
- (86) European Application Nr. 16207610.3
- (86) European Filing Date 2011.04.28
- (87) The European Application's Publication Date 2017.06.14
- (30) Priority 2010.04.30, GB, 201007286
2010.04.30, US, 329884 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
- (62) Divided application EP2563775, 2011.04.28
- (73) Proprietor Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park Milton Park Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
- (72) Inventor SAXTY, Gordon, Prilaz baruna Filipovica 29, Zagreb, 10000, Kroatia
MURRAY, Christopher William, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
BERDINI, Valerio, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
BESONG, Gilbert Ebai, Auf dem Koeppel III/1, 67098 Bad Duerkheim, Tyskland
HAMLETT, Christopher Charles Frederick, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
JOHNSON, Christopher Norbert, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
WOODHEAD, Steven John, 12489 Ruelle Alliante, San Diego, CA 92130, USA
READER, Michael, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
REES, David Charles, c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia
MEVELLEC, Laurence Anne, c/o JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615, 27106 Val de Reuil Cedex, Frankrike
ANGIBAUD, Patrick René, c/o JANSSEN – CILAG Campus de Maigremont B.P. 615, 27106 Val de Reuil Cedex, Frankrike

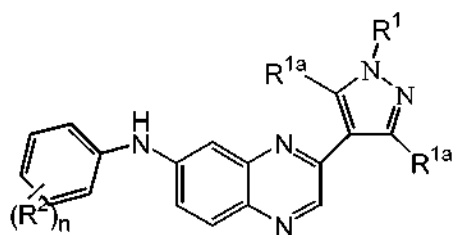
- (72) Inventor
- FREYNE, Eddy Jean Edgard, Jan Van Eycklei 8, 2840 Rumst, Belgia
GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense, c/o Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
WEERTS, Johan Erwin Edmond, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg
30, 2340 Beerse, Belgia
PERERA, Timothy Pietro Suren, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg
30, 2340 Beerse, Belgia
GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph, c/o Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
WROBLOWSKI, Berthold, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340
Beerse, Belgia
LACRAMPE, Jean Fernand Armand, 15 Chemin du Pont de l'Arche, 76240 Le
Mesnil-Esnard, Frankrike
PAPANIKOS, Alexandra, Belgiëlei 138bus 6, 2018 Antwerpen, Belgia
QUEROLLE, Olivier Alexis Georges, c/o JANSSEN – CILAG Campus de
Maigremont B.P. 615, 27106 Val de Reuil Cedex, Frankrike
PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne, c/o JANSSEN – CILAG Campus de
Maigremont B.P. 615, 27106 Val de Reuil Cedex, Frankrike
PILATTE, Isabelle Noëlle Constance, c/o JANSSEN – CILAG Campus de
Maigremont B.P. 615, 27106 Val de Reuil Cedex, Frankrike
BONNET, Pascal Ghislain André, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg
30, 2340 Beerse, Belgia
EMBRECHTS, Werner Constant Johan, c/o Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
AKKARI, Rhalid, 4 rue du four, 34270 Vacquières, Frankrike
MEERPOEL, Lieven, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340
Beerse, Belgia
- (74) Agent or Attorney
- BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

- (54) Title
- PYRAZOLYL QUINOXALINE KINASE INHIBITORS**
- (56) References
- Cited:
- WO-A1-2008/078091
WO-A1-2015/144803

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 (VI):



(VI)

5 inkludert en hvilken som helst tautomer eller stereokjemisk isomer form derav, hvori n representerer et heltall lik 0, 1, 2, 3 eller 4;

R^1 representerer hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halogen C_{1-6} alkyl, hydrokshalogen C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med en eller to hydroksylgrupper, C_{1-6} alkyl substituert med $-NR^4R^5$, C_{1-6} alkyl
 10 substituert med $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, $-S(=O)_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, $-S(=O)_2-$
 $NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2-$
 halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-NH-$
 $S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl,

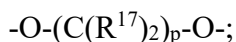
C_{1-6} alkyl substituert med $-NH-S(=O)_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med

15 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med $-C(=O)-R^6$,
 hydroksy C_{1-6} alkyl substituert med R^6 , C_{1-6} alkyl substituert med $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6} alkyl substituert
 med $-P(=O)(OH)_2$ eller C_{1-6} alkyl substituert med $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

hver R^{1a} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroksy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl
 substituert med amino eller mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino eller $-NH(C_{3-8}$ sykloalkyl), cyano C_{1-}
 20 $4alkyl$, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, og C_{1-4} alkyl substituert med ett eller flere fluoratomer;

hver R^2 er uavhengig valgt fra hydroksyl, halogen, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl,
 C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoksy, hydroksy C_{1-4} alkyl, hydroksy C_{1-4} alkoksy, halogen C_{1-4} alkyl,
 halogen C_{1-4} alkoksy, hydrokshalogen C_{1-4} alkyl, hydrokshalogen C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy C_{1-}
 $4alkyl$, halogen C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl hvori hvert C_{1-4} alkyl eventuelt kan
 25 substitueres med en eller to hydroksylgrupper, hydrokshalogen C_{1-4} alkoksy C_{1-4} alkyl, R^{13} ,
 C_{1-4} alkyl substituert med R^{13} , C_{1-4} alkyl substituert med $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alkoksy substituert
 med R^{13} , C_{1-4} alkoksy substituert med $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alkyl substituert med $-$
 NR^7R^8 , C_{1-4} alkyl substituert med $-C(=O)-NR^7R^8$, C_{1-4} alkoksy substituert med $-NR^7R^8$, C_{1-}
 $4alkoksy$ substituert med $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ og $-C(=O)-NR^7R^8$; eller når to R^2 -grupper

festes til tilstøtende karbonatomer kan de tas sammen for å danne et radikal med formel:



5 representerer O eller S;

R^4 og R^5 representerer hver uavhengig hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halogen C_{1-6} alkyl, hydroksyhalogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl hvori hvert C_{1-6} alkyl eventuelt kan substitueres med en eller to hydroksylgrupper, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, R^{13} eller C_{1-6} alkyl substituert med R^{13} ;

R^6 representerer C_{3-8} sykloalkyl, C_{3-8} sykloalkenyl, fenyl, 4- til 7-leddet monosyklisk heterosyklil som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S; C_{3-8} sykloalkylet, C_{3-8} sykloalkenylet, fenylet, det 4- til 7-leddede monosykliske heterosyklilet, eventuelt og hver uavhengig substitueres med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, hver substituent velges uavhengig fra cyano, C_{1-6} alkyl, cyano C_{1-6} alkyl, hydroksyl, karboksyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halogen, halogen C_{1-6} alkyl, hydroksyhalogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2$ -halogen C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkyl substituert med $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

25 R^7 og R^8 representerer hver uavhengig hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, halogen C_{1-6} alkyl, hydroksyhalogen C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkyl;

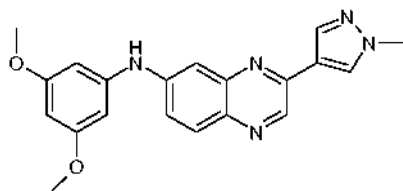
R^{12} representerer hydrogen eller C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med C_{1-4} alkoksy;

R^{13} representerer C_{3-8} sykloalkyl eller et mettet 4- til 6-leddet monosyklisk heterosyklil som inneholder minst ett heteroatom valgt fra N, O eller S, hvori C_{3-8} sykloalkylet eller det monosykliske heterosyklilet eventuelt substitueres med 1, 2 eller 3 substituent som hver uavhengig velges fra halogen, hydroksyl, C_{1-6} alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoksy eller $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

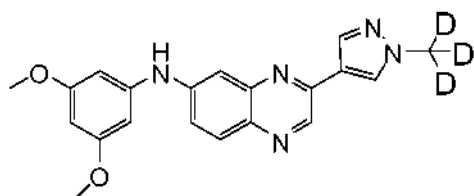
R^{14} og R^{15} representerer hver uavhengig hydrogen eller halogen C_{1-4} alkyl, eller C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med en substituent valgt fra hydroksyl, C_{1-4} alkoksy, amino eller mono-

eller di(C₁₋₄alkyl)amino.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R¹ representerer hydrogen, C₁₋₆alkyl, hydroksyC₁₋₆alkyl, halogenC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksyC₁₋₆alkyl hvori hvert C₁₋₆alkyl eventuelt kan substitueres med en eller to hydroksylgrupper, C₁₋₆alkyl substituert med -NR⁴R⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkyl substituert med -S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituert med -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alkyl, R⁶, C₁₋₆alkyl substituert med R⁶, C₁₋₆alkyl substituert med -C(=O)-R⁶, hydroksyC₁₋₆alkyl substituert med R⁶, eller C₁₋₆alkyl substituert med -Si(CH₃)₃; hvori hver R^{1a} er hydrogen.
3. Forbindelse ifølge krav 1 hvori hver R^{1a} er hydrogen.
4. Forbindelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori R¹ representerer C₁₋₆alkyl.
5. Forbindelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori R¹ representerer CH₃- eller CD₃-.
6. Forbindelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori R² velges uavhengig fra halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkoksy, hydroksyC₁₋₄alkyl, hydroksyC₁₋₄alkoksy, halogenC₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksyC₁₋₄alkyl, R¹³, C₁₋₄alkoksy substituert med R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkyl substituert med NR⁷R⁸, C₁₋₄alkoksy substituert med NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ og -C(=O)-NR⁷R⁸.
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori R² representerer C₁₋₄alkoksy.
8. Forbindelse ifølge krav 6 eller 7, hvori R² representerer CH₃O- eller CD₃O-.
9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R¹ representerer C₁₋₆alkyl, hver R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R² representerer C₁₋₄alkoksy.
10. Forbindelse ifølge krav 1 hvori R¹ representerer -CH₃, hver R^{1a} er hydrogen, n representerer et heltall lik 2 og hver R² representerer CH₃O-.
11. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

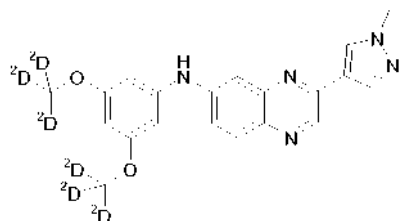


12. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

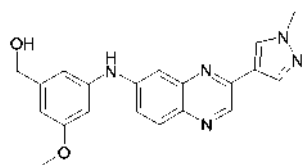
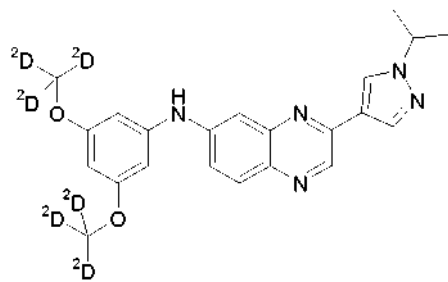


5

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



14. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt blandt



og

10

