



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3181560 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.25
(86)	European Application Nr.	15828199.8
(86)	European Filing Date	2015.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2014.07.29, CN, 201410365911
(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	Shanghai Allist Pharmaceuticals Co., Ltd., 5th Floor, Building 1 1118 Halei Road & 1227 Zhangheng Road, Pilot Free Trade ZoneShanghai, 201203, Kina
(72)	Inventor	LUO, Huibing, 5th floor, Building 11118 Halei Road & 1227 Zhangheng RoadPilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina ZHOU, Huayong, 5th floor, Building 11118 Halei Road & 1227 Zhangheng RoadPilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina WANG, Shuhui, 5th floor, Building 11118 Halei Road & 1227 Zhangheng RoadPilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina WU, Yong, 5th floor, Building 11118 Halei Road & 1227 Zhangheng RoadPilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

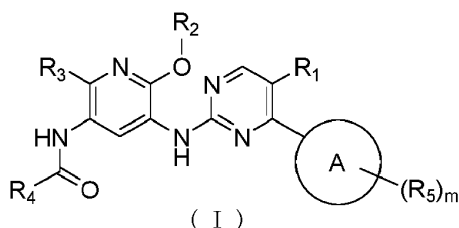
(54)	Title	PYRIDINE AMIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF
(56)	References Cited:	CN-A- 104 761 544 CN-A- 102 482 277 US-A1- 2013 053 409 CN-A- 103 702 990

RICHARD A WARD ET AL: "Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 56, no. 17, 12 September 2013 (2013-09-12), pages 7025-7048, XP002734712, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM400822Z [retrieved on 2013-08-09]

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 av den følgende generelle formelen (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

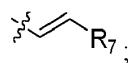


hvor,

ring A er indolyl, indazolyl, pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[3,2-b]pyridinyl, pyrrolo[2,3-b]pyrazinyl, indolin-2-onyl, pyridinyl, pyrazolyl eller pyrimidinyl;

R₁ er valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, halogen, C₁-C₄-alkyl, eller halo-C₁-C₄-alkyl; R₂ er valgt fra en gruppe bestående av C₁-C₄-alkyl, eller halo-C₁-C₄-alkyl;

R₄ er



hver R₅ er uavhengig halogen, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, -OR₇, eller -NR₇R₇';

R₃ er -NR₆R₇,

hvor, R₆ er -(CH₂)_qNR₇R₇';

R₇ og R₇' er hver uavhengig hydrogen, eller C₁-C₄-alkyl;

m er 1, 2 eller 3;

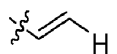
q er 2.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R₁ er hydrogen eller halogen.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R₂ er C₂-C₄-alkyl eller halo-C₂-C₄-alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R₂ er isopropyl eller trifluoretyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R₄ er



6. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver R₅ er uavhengig halogen, C₁-C₄-alkyl, -OR₇, eller -NR₇R₇', R₇ og R₇' er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₄-alkyl, m er 1, 2 eller 3.

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen er valgt fra en gruppe bestående av:

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{5-klor-[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[4-(1-metyl-5-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[4-(1-metyl-5,6-difluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-6-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-5,6-difluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-5-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-fluor-[4-(1-metyl-5-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-fluor-[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-fluor-[4-(1-metyl-5,6-difluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[4-(1-metyl-6-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{5-fluor-[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{[4-(1-metyl-5-fluor-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-1)*H*-indol-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamidmetansulfonat;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{5-klor-[4-(1-metyl-5,6-difluor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamidmetansulfonat;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[4-(1-metyl-5,6-difluor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamidmetansulfonat;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[5-klor-4-(1-metyl-1)*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[5-klor-4-(1-metyl-1)*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

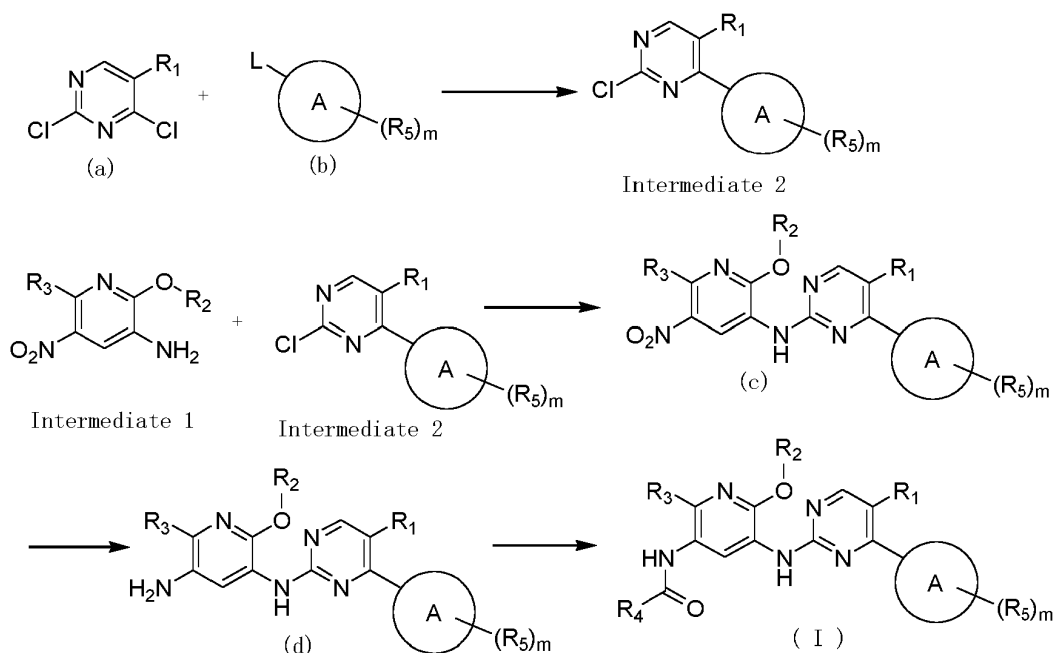
N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[5-klor-4-(1-metyl-1)*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid;

N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[5-klor-2'-metoksy-(4,5'-bipyrimidin)-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid; og

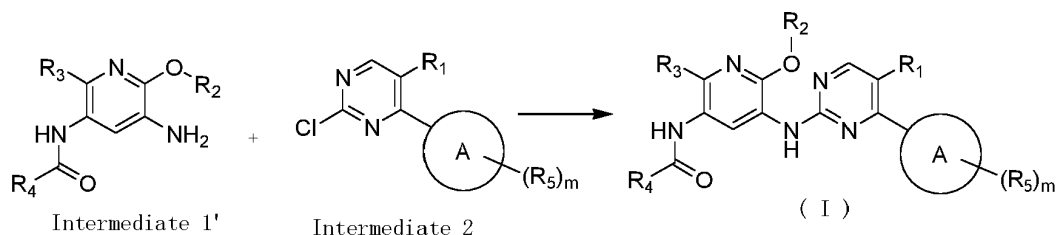
N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-isopropyloksy-5-{[5-klor-2'-amino-(4,5'-bipyrimidin)-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid.

8. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen er N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{[4-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid.

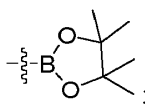
9. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen representert av den generelle formelen (I) ifølge krav 1, omfattende trinnene av:



eller

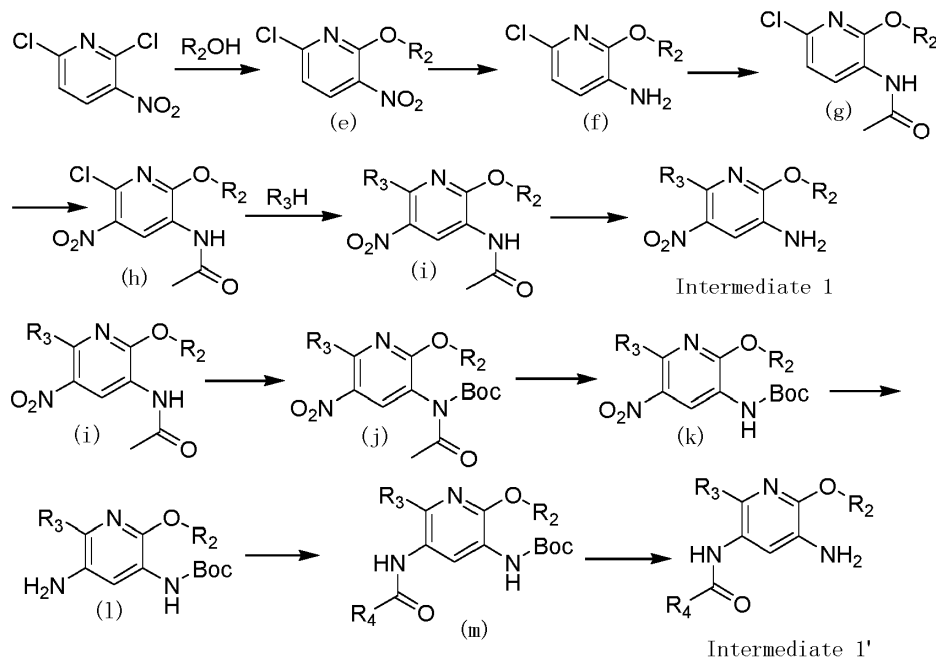


hvor ring A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ og m er definert som i krav 1; L representerer en utgående gruppe, inkludert hydrogen, halogen eller



forbindelser (a) og (b) brukes som utgangsmateriale og utsettes for substitusjon under katalysatorene for å fremstille et intermediat 2; intermediatet 2 og et intermediat 1 utsettes for substitusjon eller koblingsreaksjon for å fremstille en forbindelse (c), nitrogruppen av forbindelsen (c) reduseres for å fremstille en forbindelse (d), forbindelsen (d) acyleres for å fremstille en forbindelse (I); eller intermediatet 2 og et intermediat 1' utsettes for substitusjon eller koblingsreaksjon for direkte å fremstille en forbindelse (I).

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor fremgangsmåten for fremstilling av intermediatet 1 og intermediatet 1' omfatter trinnene av,



hvor, R₂, R₃ og R₄ er definert som i krav 1;

2,6-diklor-3-nitropyridin brukes som utgangsmateriale, og utsettes for eterisering for å fremstille en forbindelse (e), nitrogruppen av forbindelsen (e) reduseres for å fremstille en forbindelse (f), forbindelsen (f) utsettes for acylering for å fremstille en forbindelse (g), forbindelsen (g) utsettes for nitrering for å fremstille en forbindelse (h), forbindelsen

(h) og R₃H utsettes for substitusjon for å fremstille en forbindelse (i), og forbindelsen (i) avbeskyttes deretter for å fremstille intermediet 1;

forbindelsen (i) utsettes for Boc-beskyttelse for å fremstille en forbindelse (j),
forbindelsen (j) deretter utsettes for acetyl-avbeskyttelse for å fremstille en forbindelse

5 (k), nitrogruppen av forbindelsen (k) reduseres for å fremstille en forbindelse (l),
forbindelsen (l) utsettes for acylering for å fremstille en forbindelse (m), og til slutt
utsettes forbindelsen (m) for Boc-avbeskyttelse for å fremstille intermediet 1'.

11. Farmasøytisk sammensetning, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av
10 kravene 1-8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel
bærer, hjelpestoff eller fortynningsmiddel.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, for bruk ved behandling av epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-
15 aktiverende mutasjonsmediert kreft eller epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-resistent
mutasjonsmediert kreft.