



NORWAY

(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3374359 B1

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

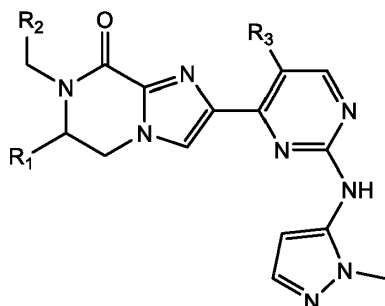
(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.08
(86)	European Application Nr.	16791420.9
(86)	European Filing Date	2016.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.19
(30)	Priority	2015.11.09, US, 201562252726 P 2016.09.29, US, 201662401351 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
(73)	Proprietor	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Sverige
(72)	Inventor	WARD, Richard, Andrew, AstraZeneca Darwin Building Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge CB4 0WG, Storbritannia JONES, Clifford, David, c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Storbritannia SWALLOW, Steven, AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Storbritannia GRAHAM, Mark, Andrew, AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Storbritannia DOBSON, Andrew, Hornby, AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Storbritannia MCCABE, James, Francis, AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	DIHYDROIMIDAZOPYRAZINONE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/085038, WO-A2-2007/042784, WO-A1-2016/162325, JEFFREY T. BAGDANOFF ET AL: "Tetrahydropyrrolo-diazepenones as inhibitors of ERK2 kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 18, 30 July 2015 (2015-07-30) , pages 3788- 3792, XP055289847, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.091

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 med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav



(I)

hvor:

R^1 er hydrogen, C_{1-3} alkyl eller $-CH_2OMe$;

R^2 er pyridinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-3} alkyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller

R^2 er pyrimidinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-3} alkyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller

R^2 er fenyl eventuelt substituert på 1 eller 2 ringkarbonatomer med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, difluormetyl, trifluormetyl, metoksy og $-OCHF_2$; og

R^3 er hydrogen, C_{1-3} alkyl eller klor.

2. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav ifølge krav

1, hvor:

R^1 er hydrogen, metyl eller $-CH_2OMe$;

R^2 er pyridinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller

R^2 er pyrimidinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller

R^2 er fenyl eventuelt substituert på 1 eller 2 ringkarbonatomer med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, difluormetyl, trifluormetyl, metoksy og $-OCHF_2$; og

R^3 er hydrogen, metyl eller klor.

3. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:

R¹ er hydrogen, metyl eller -CH₂OMe;

5 R² er pyridinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller

R² er pyrimidinyl, eventuelt substituert på 1 ringkarbonatom med et trifluormetyl; eller

10 R² er fenyl eventuelt substituert på 1 eller 2 ringkarbonatomer med en substituent som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, difluormetyl og metoksy; og

R³ er hydrogen, metyl eller klor.

15 4. Forbindelse ifølge krav 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor R² er 6-(difluormetyl)pyridin-2-yl, 3-klorfenyl, 3,4-difluorfenyl eller 3,5-difluorfenyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor R² er 6-(difluormetyl)pyridin-2-yl.

20

6. Forbindelse ifølge krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor R² er 3-klorfenyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor R² er 3,4-difluorfenyl.

25

8. Forbindelse ifølge krav 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor R² er 3,5-difluorfenyl.

9. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor forbindelsen er;

(S)-7-(3-klorbenzyl)-6-metyl-2-(2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en;

(S)-7-((6-(difluormetyl)pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en;

35

(*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en; eller

(S)-7-(3,5-difluorbenzyl)-6-metyl-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en.

10. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, hvor forbindelsen er

(*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en.

11. Farmasøytisk akseptabelt addukt av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er (*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en

etansulfonsyreaddukt.

12. En krystallinsk form av (*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en etansulfonsyreaddukt ifølge krav 11.

13. Farmasøytisk akseptabelt addukt av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er (*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en adipinsyreaddukt.

14. En krystallinsk form av (*R*)-7-(3,4-difluorbenzyl)-6-(metoksymetyl)-2-(5-metyl-2-((1-metyl-1-*H*-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-8(5*H*)-en adipinsyreaddukt ifølge krav 13.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, for bruk som et medikament.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, for bruk i forebygging eller i behandling av kreft hos et varmblodig dyr, så som mennesker.

17. Forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for bruk i behandling av NSCLC, bukspyttkjertelen eller colo-rektal kreft.

18. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

19. Kombinasjon som er egnet for bruk i behandling av kreft, omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addukt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, og et annet antitumormiddel.