



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3615544 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 515/22 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.22
(86)	European Application Nr.	18720255.1
(86)	European Filing Date	2018.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.04
(30)	Priority	2017.04.27, EP, 17382228 2017.07.26, EP, 17382497
(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	Pharma Mar S.A., Poligono Industrial La Mina Avda. de los Reyes 1 Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spania
(72)	Inventor	CUEVAS MARCHANTE, Maria del Carmen, Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spania FRANCESCH SOLLOSO, Andres, Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spania MARTINEZ BARRASA, Valentin, Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

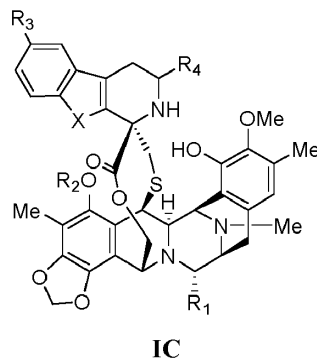
(54) Title **ANTITUMORAL COMPOUNDS**

(56) References
Cited: WO-A1-03/014127
 WO-A1-2011/147828

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 av formel IC eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:



5 hvori:

X er -NH-;

R₁ er -OH eller -CN;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

10 R₄ er valgt fra -CH₂OH og -CH₂O-(C=O)R^c;

R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₁₂alkyl, substituert eller

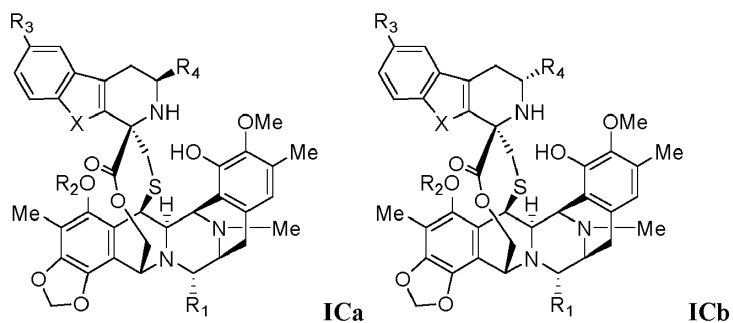
usubstituert C₂-C₁₂alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl;

R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller

15 usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl; og

R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl.

20 2. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra formel **ICa** eller **ICb**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:



hvari:

X er -NH-;

R₁ er -OH eller -CN;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

5 R₄ er valgt fra -CH₂OH og -CH₂OC(=O)R^c;

R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl;

R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl; og

10 R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R₄ er valgt fra -CH₂OH og -CH₂O(C=O)R^c hvori R^c er substituert eller usubstituert C₁-C₆alkyl; fortrinnsvis hvori R^c er valgt fra substituert eller usubstituert metyl, substituert eller usubstituert etyl, substituert eller usubstituert *n*-propyl, substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl, og substituert eller usubstituert *tert*-butyl; videre foretrukket hvori R^c er metyl.

20

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R₄ er -CH₂OH.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R₁ er -OH.

25

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe der R^a er substituert eller usubstituert C₁-C₆alkyl; fortrinnsvis hvori R^a er valgt fra substituert eller usubstituert metyl, substituert eller usubstituert etyl, substituert eller usubstituert *n*-propyl, substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller usubstituert *tert*-butyl, fortrinnsvis hvori R₂ er acetyl.

30

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R₃ er hydrogen eller -OR^b- hvori R^b er substituert eller usubstituert C₁-C₆alkyl; fortrinnsvis hvori R^b er

EP 3615544

3

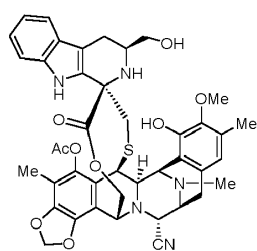
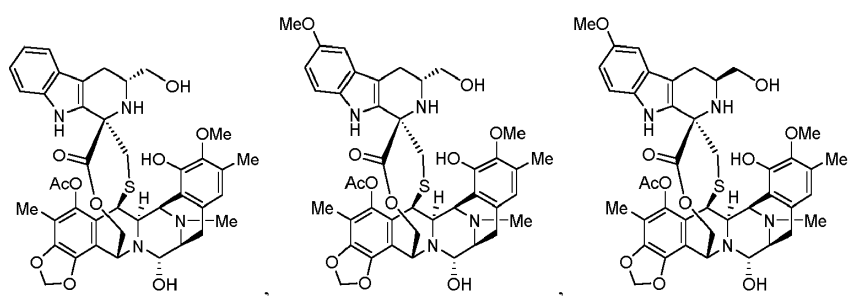
valgt fra substituert eller usubstituert metyl, substituert eller usubstituert etyl, substituert eller usubstituert *n*-propyl, substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller usubstituert *tert*-butyl; fortrinnsvis hvori

5 R_3 er hydrogen.

8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R_3 er $-OR^b$ hvori R^b er substituert eller usubstituert C_1 - C_6 alkyl; fortrinnsvis hvori R^b er valgt fra substituert eller usubstituert metyl, substituert eller usubstituert etyl, substituert eller usubstituert *n*-propyl,

10 substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller usubstituert *tert*-butyl; fortrinnsvis hvori R_3 er metoksy.

9. Forbindelsen ifølge krav 1 av formel:



, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori saltet er valgt fra

20 hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, sulfat, nitrat, fosfat, acetat, trifluoracetat, maleat, fumarat, sitrat, oksalat, suksinat, tartrat, malat, mandelat, metansulfonat, *p*-toluensulfonat, natrium, kalium, kalsium, ammonium, etylendiamin, etanolamin, *N,N*-dialkyletanolamin, trietanolamin og basiske aminosyrer.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav og en

25

farmasøytisk akseptabel bærer.

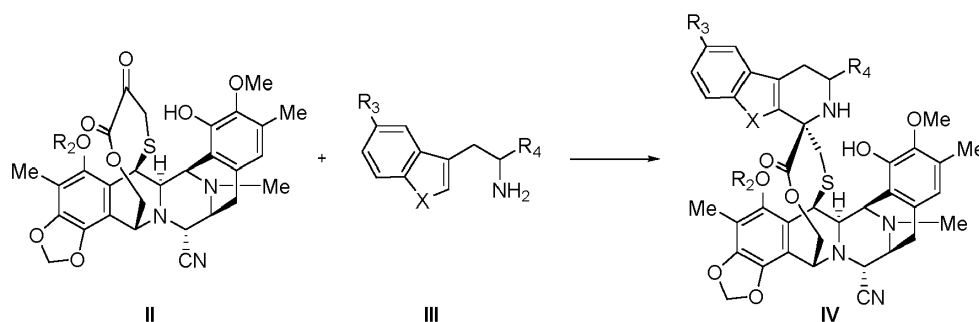
12. Doseringsform omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11.

5 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eller en sammensetning ifølge krav 11 eller en doseringsform ifølge krav 12; for anvendelse som et medikament.

10 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, sammensetning ifølge krav 11 eller doseringsform ifølge krav 12, for anvendelse i behandlingen av kreft.

15 **15.** Forbindelsen, sammensetningen eller doseringsformen for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er valgt fra lungekreft som inkluderer ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, sarkom, eggstokkreft, prostatakreft og magekreft; fortrinnsvis hvori kreften er valgt fra lungekreft som inkluderer ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft og kolorektal kreft.

20 **16.** Fremgangsmåte for å oppnå en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav: omfattende trinnet å reagere en forbindelse av formel II med en forbindelse av formel III for å gi en forbindelse av formel IV:



25 hvori (der det er tillatt av mulige substituentgrupper):

X er -NH-;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

R₄ er valgt fra -CH₂OH og -CH₂OC(=O)R^c;

R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁₋₁₂alkyl, substituert eller

usubstituert C₂-C₁₂alkenyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl;

R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller

5 usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl; og

R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂alkyl, substituert eller

usubstituert C₂-C₁₂alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂alkynyl;

og eventuelt omfattende det ytterligere trinnet å erstatte cyanogruppen i

forbindelsen av formel IV med en hydroksygruppe for å gi en forbindelse av

10 formel IC, der R₁ er OH.

17. Sett omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket

som helst av kravene 1 til 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav

15 og en farmasøytisk akseptabel bærer; settet eventuelt videre omfattende

instruksjoner for anvendelse av forbindelsen i behandlingen av kreft, og mer

foretrukket en kreft valgt fra lungekreft, som inkluderer ikke-småcellet lungekreft og

småcellet lungekreft, tykktarmskreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, sarkom,

eggstokkreft, prostatakreft, kolorektal kreft og magekreft.