



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3746424 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07D 251/18 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

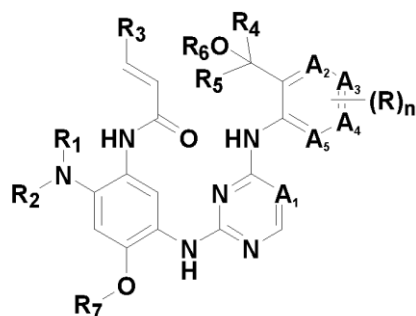
(45)	Translation Published	2024.04.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.06
(86)	European Application Nr.	19748259.9
(86)	European Filing Date	2019.01.28
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.09
(30)	Priority	2018.01.31, WO, PCT/CN18/074791 2018.11.30, WO, PCT/CN18/118569
(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	DIZAL (JIANGSU) PHARMACEUTICAL CO., LTD., No. 199 Liangjing Road Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina
(72)	Inventor	LI, Zhengtao, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina ZOU, Hao, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina ZHU, Wei, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina SHEN, Changmao, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina WANG, Rumin, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina LIU, Wengeng, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina CHEN, Xiang, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina TSUI, Honchung, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina YANG, Zhenfan, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina ZHANG, Xiaolin, No. 199 Liangjing Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ERBB/BTK INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/138502, WO-A1-2015/003658, WO-A1-2017/101803, WO-A1-2017/114500,

WO-A1-2017/219500, WO-A1-2019/177375, CN-A- 106 905 245, CN-A- 105 384 694, CN-A- 106 083 736, CN-A- 106 883 213,
 YONGFEI CHEN ET AL: "Discovery of N -(5-((5-chloro-4-((2-(isopropylsulfonyl)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy -2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)acry lamide (CHMFL-ALK/EGFR-050) as a potent ALK/EGFR dual kinase inhibitor capable of overcoming a variety of ALK/EGFR associated drug resistant mutants in NSCLC", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 139, 1 October 2017 (2017-10-01), pages 674-697, XP055600563, AMSTERDAM, NL ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.08.035
 FRIEDLAENDER ALEX ET AL: "EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment", NATURE REVIEWS CLINICAL ONCOLOGY, NATURE, NY, US, vol. 19, no. 1, 24 September 2021 (2021-09-24), pages 51-69, XP037645784, ISSN: 1759-4774, DOI: 10.1038/S41571-021-00558-1 [retrieved on 2021-09-24]

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):**

Formel (I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, hydrat, oppløsning eller stereoisomer derav,

hvor,

A₁ er N eller CR₈;

A₂, A₃, A₄ og A₅ er hver uavhengig N eller CR₉, der ikke mer enn én av A₂, A₃, A₄ og A₅ er n;

R₁ og R₂ er hver uavhengig hydrogen eller C₁₋₁₂ alkyl eventuelt mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller flere av halogen, hydroksyl, -NR^aR^b, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksy, 3-10-leddet mettet eller umettet karbocyklyl, 3-10-leddet mettet eller umettet heterocyklyl, hvori hver av C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksy, 3-10-leddet mettet eller umettet karbocyklyl, 3-10-leddet mettet eller umettet heterosyklyl kan være usubstituert eller mono- eller multisubstituert med C₁₋₁₂ alkyl,

hvor R^a og R^b er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller C₁₋₁₂ alkyl, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med deuterium, tritium, halogen, hydroksyl eller C₁₋₁₂ alkoksy, eller R^a og R^b tatt sammen med nitrogenatomet de er bundet til for å danne en 3-10-leddet mettet eller umettet heterocyklyl, eventuelt mono- eller multisubstituert med halogen, hydroksyl eller C₁₋₁₂ alkyl;

eller, R₁ og R₂ tatt sammen med nitrogenatomet de er bundet til for å danne en 3-12-leddet monosyklik eller polysyklik ring som eventuelt omfatter ett eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra N, O og S, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert av halogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoksy, -NR^aR^b eller -C₁₋₁₂ alkyl-NR^aR^b;

R₃ er H, C₁₋₁₂ alkyl, eller -C₁₋₁₂ alkyl-NR^aR^b;

R₄ og R₅ er hver uavhengig C₁₋₆ alkyl eventuelt mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller flere av deuterium, tritium, halogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkyl eller C₁₋₁₂ alkoksy,

eller, R₄ og R₅ tatt sammen med karbonatomet de er bundet til for å danne en 3-10-leddet monosyklik eller polysyklik ring som eventuelt omfatter ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller mer av deuterium, tritium, halogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkyl eller C₁₋₁₂ alkoksy,

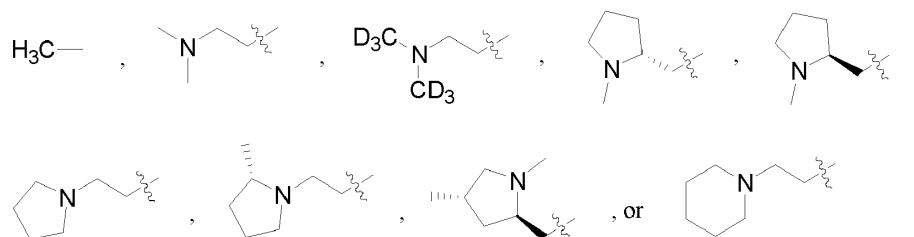
R₆ er hydrogen, eller C₁₋₁₂ alkyl, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med deuterium, tritium, halogen, hydroksyl, C₁₋₁₂ alkyl eller C₁₋₁₂ alkoksy,

R_7 er hydrogen, eller C_{1-12} alkyl, som eventuelt kan være mono- eller multisubstituert med deuterium, tritium, halogen eller hydroksyl,
 R_8 er hydrogen, deuterium, tritium, halogen, cyano, hydroksyl, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksyl, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller flere av deuterium, tritium, halogen eller C_{1-12} alkyl;
 R_9 er null, hydrogen, deuterium, tritium, halogen, cyano, hydroksyl, C_{1-12} alkyl eller C_{1-12} alkoksyl, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller flere av deuterium, tritium, halogen eller C_{1-12} alkyl;
 n er 0, 1, 2, 3 eller 4;
hver R er uavhengig hydrogen, deuterium, tritium, halogen, cyano, hydroksyl, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksyl, 3-10-leddet mettet eller umettet karbocyklyl, eller 3-10-leddet mettet eller umettet heterocyklyl som er sammensmeltet med ringen den er bundet til, som eventuelt kan være mono- eller uavhengig multisubstituert med en eller flere av deuterium, tritium, halogen eller C_{1-12} alkyl.

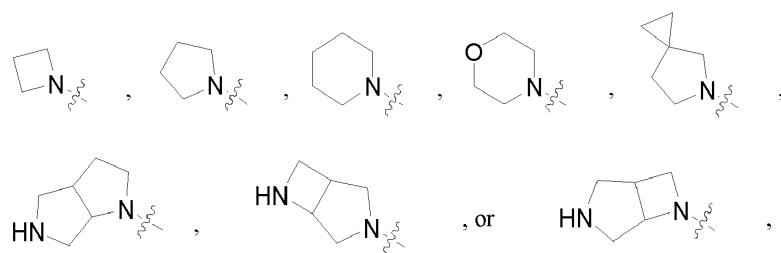
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori A_1 er N, eller

hvor A_1 er CH, eller
hvor A_2 , A_3 , A_4 og A_5 er hver uavhengig CR_9 .

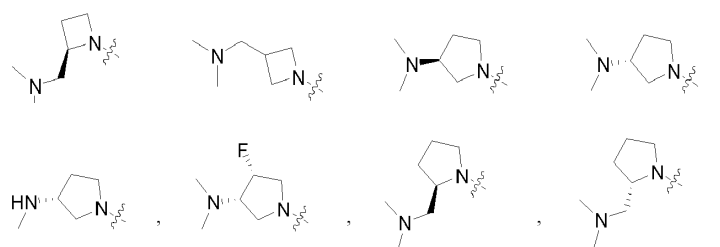
3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R_1 og R_2 er hver uavhengig valgt fra:

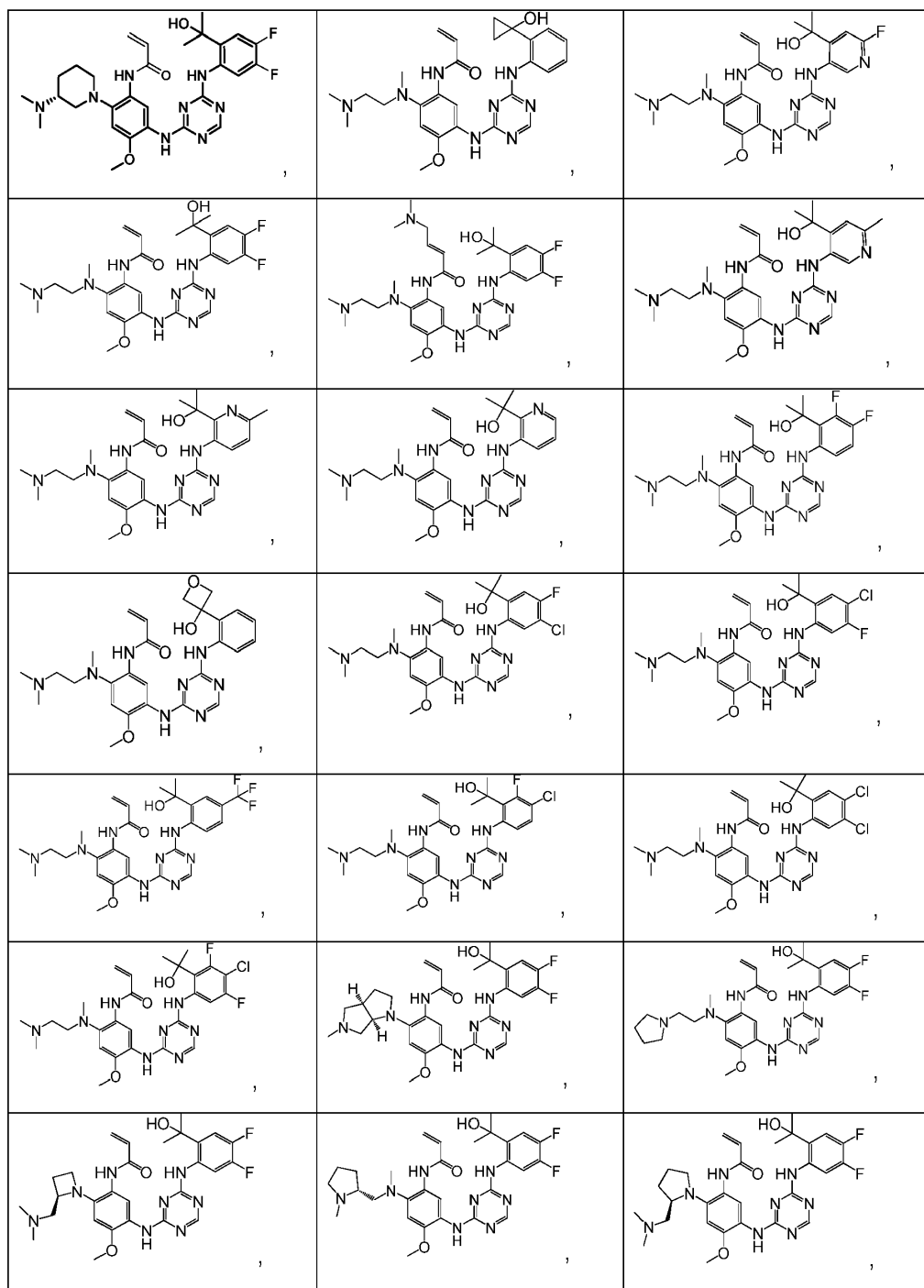


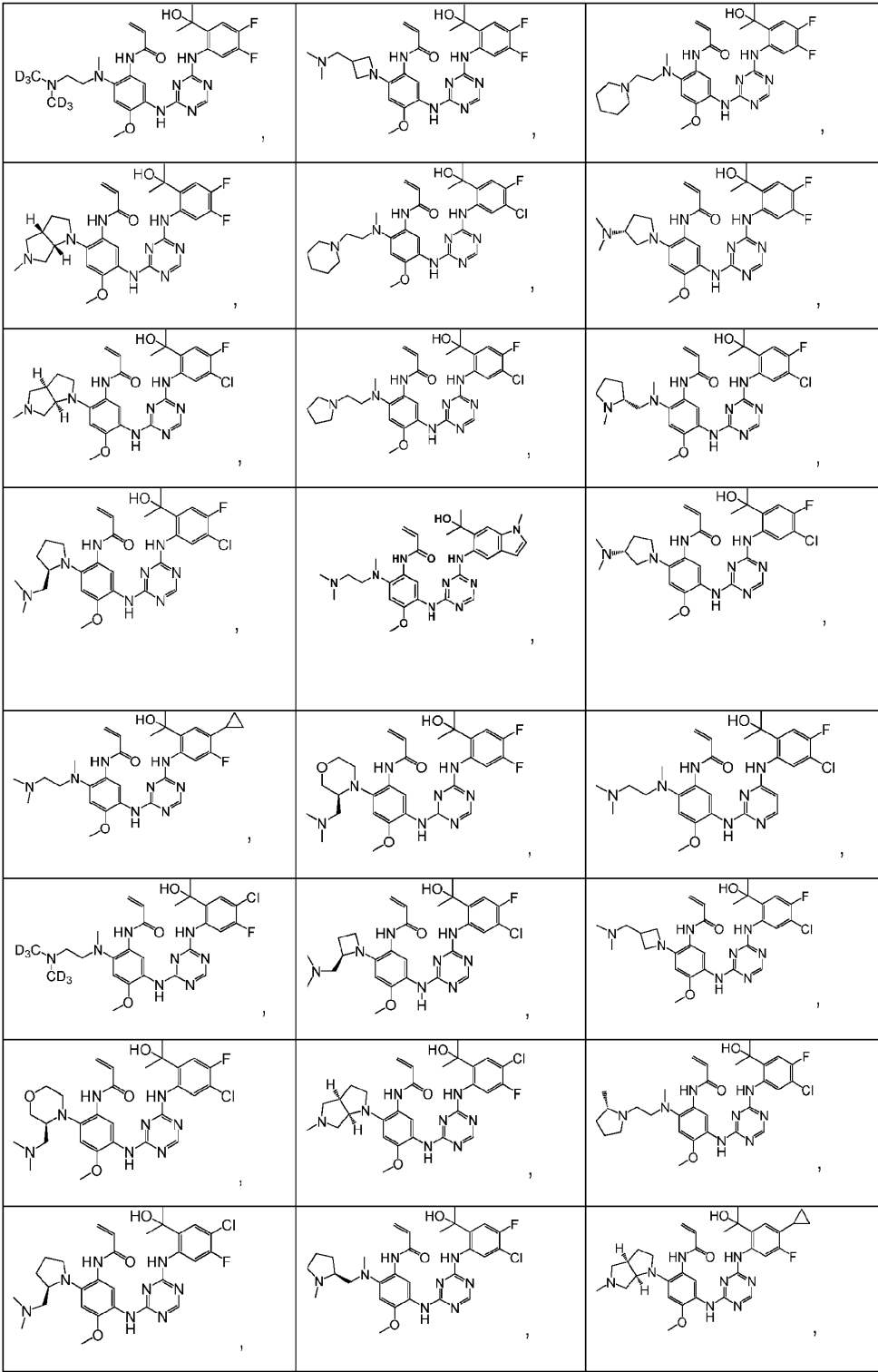
eller hvor R_1 og R_2 tas sammen med nitrogenatomet de er bundet til for å danne en 3-12-leddet monosyklisk eller polysyklisk ring valgt fra:

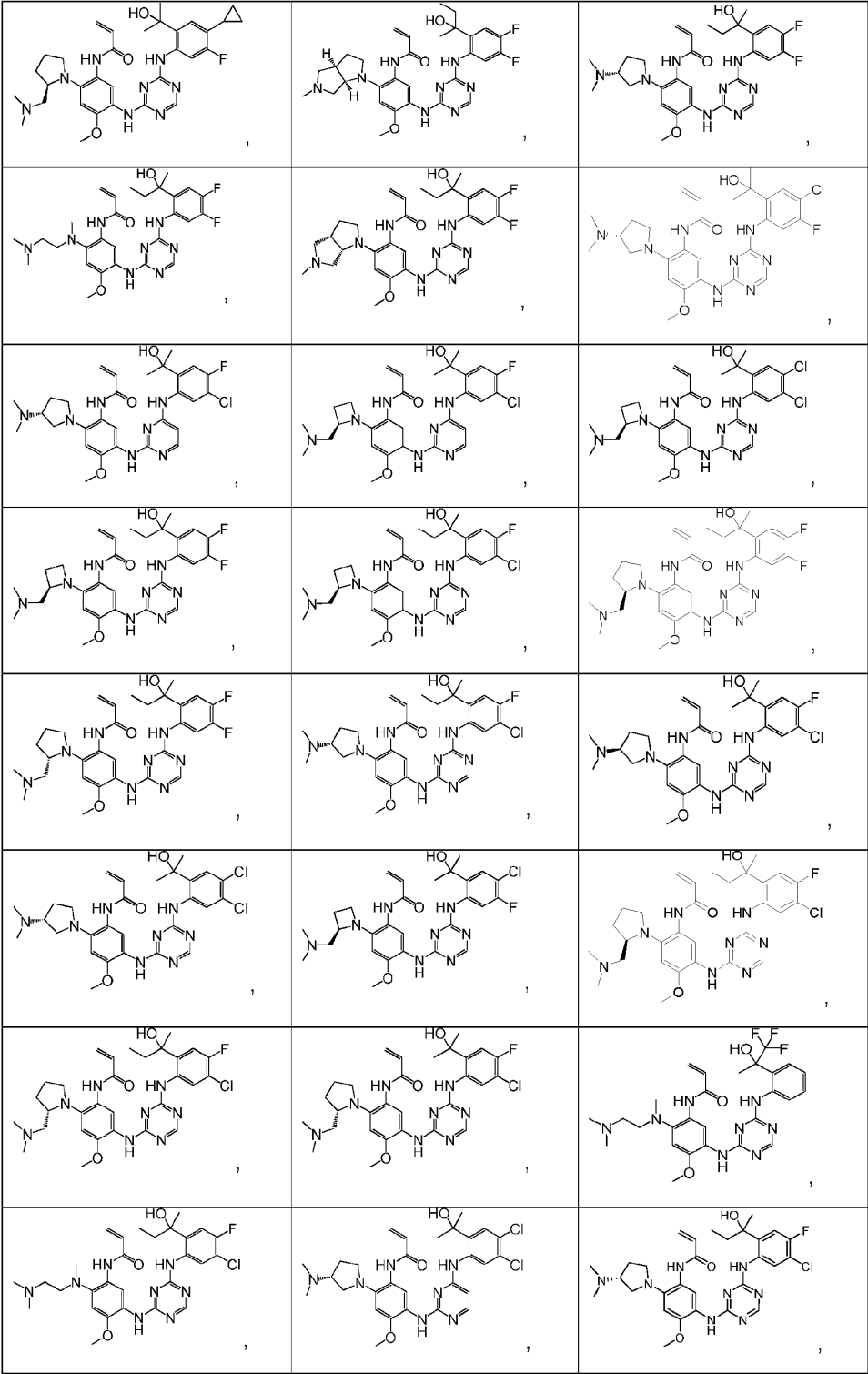


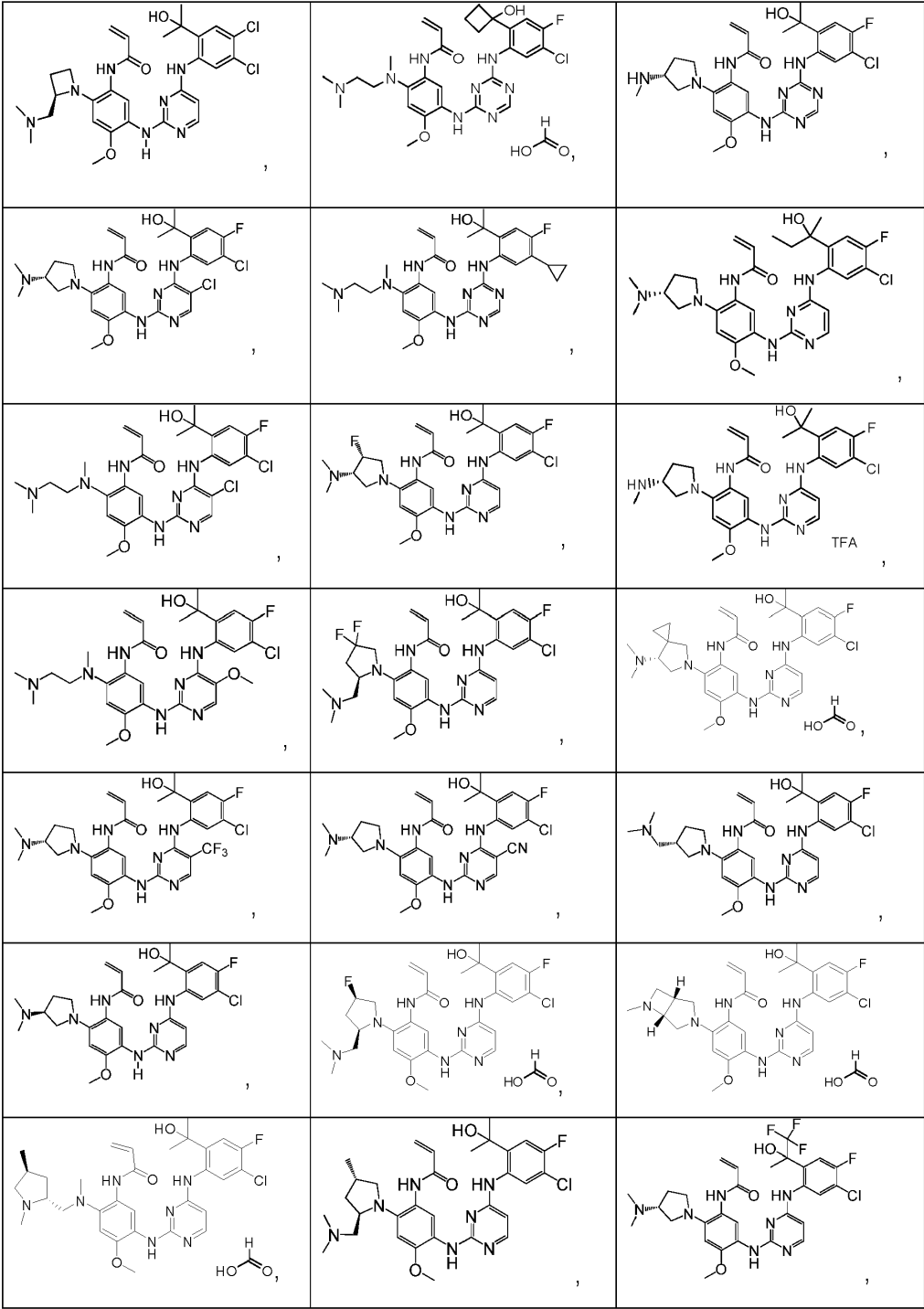
som eventuelt er mono- eller uavhengig multisubstituert med halogen, hydroksyl, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoksyl, $-NR^aR^b$ eller $-C_{1-12}$ alkyl- NR^aR^b , eller
hvor R_1 og R_2 tas sammen med nitrogenatomet de er bundet til for å danne:

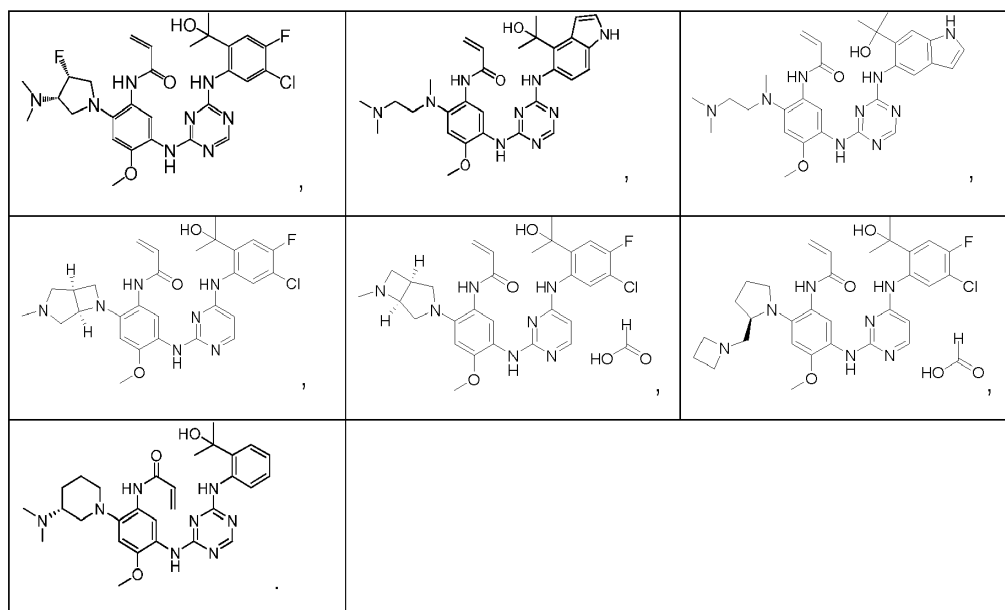












- 5.** Forbindelsen med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, hydrat, oppløsning eller stereoisomer derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, i krystallinsk form.
- 6.** En farmasøytisk sammensetning omfattende én eller flere forbindelser med formel (I), farmasøytisk akseptable salter, ester, hydrater, oppløsninger eller stereoisomerer derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 som en første aktiv ingrediens, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, hjelpestoff eller bærer.
- 7.** En forbindelse med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, hydrat, oppløsning eller stereoisomer derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse som et medikament for inhibering av EGFR.
- 8.** En forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, ester, hydrat, oppløsning eller stereoisomer derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere ErbB eller BTK ved å bruke en eller flere forbindelser, farmasøytisk akseptable salter, ester, hydrater, oppløsninger eller stereoisomerer derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6.
- 9.** En forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt, ester, hydrat, oppløsning eller stereoisomer derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en ErbB-assosiert sykdom eller BTK-assosierte sykdommer i et individ, omfattende administrering til individet en effektiv mengde av én eller flere forbindelser, farmasøytisk akseptable salter, ester, hydrater, oppløsninger eller stereoisomerer derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-4 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge kravene 6.
- 10.** Forbindelsen eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvori individet er et varmblodig dyr slik som mennesket.
- 11.** Forbindelsen eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvori de ErbB-assosierte sykdommene er kreft.

12. Forbindelsen eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvori den BTK-assosierte sykdommen er en onkologisk sykdom eller en autoimmun sykdom.

13. Forbindelsen eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvori den onkologiske sykdommen er lymfom eller leukemi, eller hvori den autoimmune sykdommen er revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus eller Sjögrens syndrom.

14. Forbindelsen eller sammensetning for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 8-11, hvori ErbB er EGFR eller Her2, fortrinnsvis er mutant EGFR eller mutant Her2.

15. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori den mutante EGFR er valgt fra gruppen bestående av EGFR D761_E762insEAFQ, EGFR A763_Y764insHH, EGFR M766_A767instAI, EGFR A767_V769dupASV, EGFR A767_S768insTLA, EGFR S768_D770 dupSVD, EGFR S768_V769insVAS, EGFR S768_V769insAWT, EGFR V769_D770insASV, EGFR V769_D770insGV, EGFR V769_D770insCV, EGFR V769_D770insDNV, EGFR V769_D770insGSV, EGFR V769_D770insGW, EGFR V769_D770insMASVD, EGFR D770_N771insSVD, EGFR D770_N771insNPG, EGFR D770_N771insAPW, EGFR D770_N771insD, EGFR D770_N771insDG, EGFR D770_N771insG, EGFR D770_N771insGL, EGFR D770_N771insN, EGFR D770_N771insNPH, EGFR D770_N771insSVP, EGFR D770_N771insSVQ, EGFR D770_N771insMATP, EGFR delD770insGY, EGFR N771_P772insH, EGFR N771_P772insN, EGFR N771_H773dupNPH, EGFR deIN771insGY, EGFR deIN771insGF, EGFR P772_H773insPR, EGFR P772_H773insYNP, EGFR P772_H773insX, EGFR P772_H773insDPH, EGFR P772_H773insDNP, EGFR P772_H773insQV, EGFR P772_H773insTPH, EGFR P772_H773insN, EGFR P772_H773insV, EGFR H773_V774insNPH, EGFR H773_V774insH, EGFR H773_V774insPH, EGFR H773_V774insGNPH, EGFR H773_V774dupHV, EGFR H773_V774insG, EGFR H773_V774insGH, EGFR V774_C775insHV, EGFR exon19 deletion, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M, EGFR exon 19 deletion/T790M, EGFR S768I, EGFR G719S, EGFR G719A, EGFR G719C, EGFR E709A/G719S, EGFR E709A/G719A, EGFR E709A/G719C og EGFR L861Q, eller hvori mutanten Her2 er valgt fra gruppen bestående av Her2 A775_G776insYVMA, Her2 delG776insVC, Her2 V777_G778insCG og Her2 P780_Y781insGSP.

16. En forbindelse med formel (I), eller farmasøytisk akseptable salt, ester, hydrater, oppløsninger eller stereoisomerer derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, fortrinnsvis et antitumormiddel.