



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3929190 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

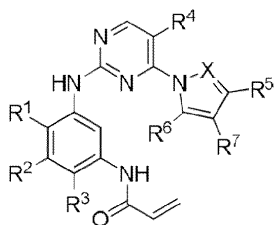
(45)	Translation Published	2025.05.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.25
(86)	European Application Nr.	21171619.6
(86)	European Filing Date	2015.10.13
(87)	The European Application's Publication Date	2021.12.29
(30)	Priority	2014.10.13, US, 201462063394 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	EP3604294, 2015.10.13
(73)	Proprietor	Yuhan Corporation, 74 Noryangjin-ro Dongjak-gu, Seoul 06927, Sør-Korea
(72)	Inventor	SUH, Byung-Chul, Lexington, 02420, USA SALGAONKAR, Paresh Devidas, Medford, 02155, USA LEE, Jaekyoo, North Andover, 01845, USA KOH, Jong Sung, 14414 Gyeonggi-do, Sør-Korea SONG, Ho-Juhn, Andover, 01810, USA LEE, In Yong, Belmont, 02478, USA LEE, Jaesang, Belmont, 02478, USA JUNG, Dong Sik, 31089 Chungcheongnam-do, Sør-Korea KIM, Jung-Ho, 13565 Gyeonggi-do, Sør-Korea KIM, Se-Won, 13517 Gyeonggi-do, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	DEHNS NORDIC AS, Gaustadalléen 21, 0349 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING EGFR MUTANT KINASE ACTIVITIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/060295 WO-A1-2013/014448 WO-A1-2015/025197 WO-A1-2015/188777 CN-A- 104 788 427 US-A1- 2010 029 610 M.R.V. FINLAY ET. AL.: "Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor.", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 20, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 8249 - 8267, XP055193649, DOI: 10.1021/jm500973a

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

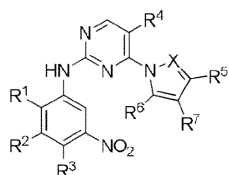
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



5

Formel (I)

som omfatter å redusere en forbindelse med formel (f)



f

under anvendelse av et reduksjonsmiddel i et første løsemiddel, etterfulgt av amiddannelse i nærvær av akryloylchlorid, og en første base i et andre løsemiddel, der:

10

X er CH eller N;

R¹ er H, R⁸ eller -OR⁸;

R² er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, 6-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aryl, eller 5-10-leddet heteroaryl omfattende 1-4 heteroatomer valgt blant N, O og S, der arylene eller heteroarylene er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere karbonatomer med R¹³;

og der heteroarylene som har ett eller flere nitrogenatomer, er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere nitrogenatomer med R⁸;

15

R³ er hydrogen, 4-7-leddet monosyklisk heterosykl, omfattende 1-2 heteroatomer valgt blant N, O og S, og valgfritt substituert med okso, 5-6-leddet heteroaryl omfattende 1-3 heteroatomer valgt blant N, O og S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹² eller fenylen, der heteroarylene eller fenylen er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere karbonatomer med R¹³; og der heterosyklene eller heteroarylene som har ett eller flere nitrogenatomer, er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere nitrogenatomer med R⁸;

20

R⁴ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₅-sykloalkyl, F, Cl, Br, CN eller CF₃;

R⁵ er hydrogen, CF₃, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, 5-6-leddet heteroaryl, omfattende 1-3 heteroatomer valgt blant N, O og S, eller 6-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aryl, der

25

heteroarylen eller arylen er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere karbonatomer med R^{13} ;

R^6 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;

R^7 er hydrogen, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} -alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$ eller $C(O)NR^{11}R^{12}$, der hver n er uavhengig 1 eller 2;

R^8 velges blant C_{1-6} -alkyl eller C_{3-7} -sykloalkyl;

R^9 velges blant C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -sykloalkyl eller 4-7-leddet heterosyklyl omfattende 1-2 heteroatomer valgt blant N, O og S, der C_{1-6} -alkylen eller C_{3-7} -sykloalkylen er valgfritt substituert med halogen eller $-OR^8$, og der den 4-7-leddede heterosyklyl som har ett nitrogenatom, er valgfritt og uavhengig substituert med $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$ eller $C(O)NHR^8$;

R^{10} er C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -sykloalkyl eller $(CH_2)_nNR^9R^9$, der hver n er uavhengig 1 eller 2;

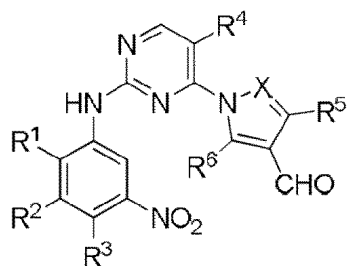
R^{11} og R^{12} , tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner, uavhengig for hver forekomst,

i) en 3-8-leddet mettet eller delvis mettet monosyklisk gruppe som ikke har noe heteroatom annet enn nitrogenatomet til hvilket R^{11} og R^{12} er bundet, der nevnte 3-8-leddede mettede eller delvis mettede monosykliske gruppe er valgfritt og uavhengig substituert på ett eller flere karboner (f.eks. på ett, to eller tre karbonatomer) med halogen, hydroksyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ eller $-NR^{11}R^{12}$; eller

ii) en 5-8-leddet mettet eller delvis mettet monosyklisk gruppe som har 1 eller 2 heteroatomer, i tillegg til nitrogenatomet til hvilket R^{11} og R^{12} er bundet, der nevnte heteroatomer er uavhengig valgt blant nitrogen, oksygen, svovel, sulfon eller sulfoksid, der nevnte 5-8-leddede mettede eller delvis mettede monosykliske gruppe som har 1 eller 2 nitrogenatomer, er valgfritt substituert på ett eller flere karbon- eller nitrogenatomer (f.eks. på ett, to eller tre karbon- eller nitrogenatomer) med $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$ eller $-SO_2NR^8_2$; og

R^{13} velges blant halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ eller C_{2-4} -alkenyl.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, der forbindelsen med formel (f) oppnås ved reduktiv aminosjon av en forbindelse med formel (e)

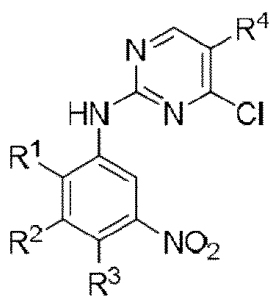
**e**

og et aminderivat under anvendelse av et reduksjonsmiddel i et tredje organisk løsemiddel;

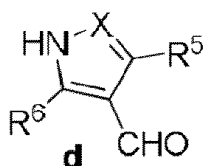
der X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ er som definert i krav 1.

5

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 2, der forbindelsen med formel (e) oppnås ved å bringe en forbindelse med formel (c) til å reagere

**c**

med et heteroarylmellomprodukt med formel (d)

**d**

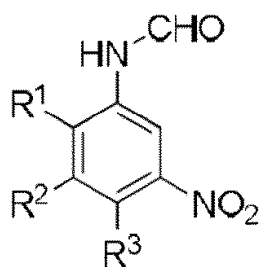
10

i nærvær av en andre base, i et fjerde organisk løsemiddel;

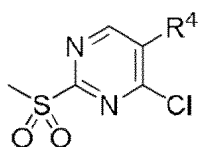
der X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ er som definert i krav 1.

15

4. Fremgangsmåte i henhold til krav 3, der forbindelsen med formel (c) oppnås ved å bringe en forbindelse med formel (a) til å reagere

**a**

med en forbindelse med formel (b)

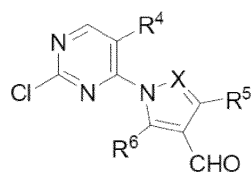
**b**

i nærvær av en tredje base i et femte organisk løsemiddel;

5

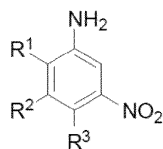
der R¹, R², R³ og R⁴ er som definert i krav 1.

5. Fremgangsmåte i henhold til krav 2, der forbindelsen med formel (e) oppnås ved å bringe en forbindelse med formel (h) til å reagere

**h**

10

med et anilinmellomprodukt med formel (g)

**g**

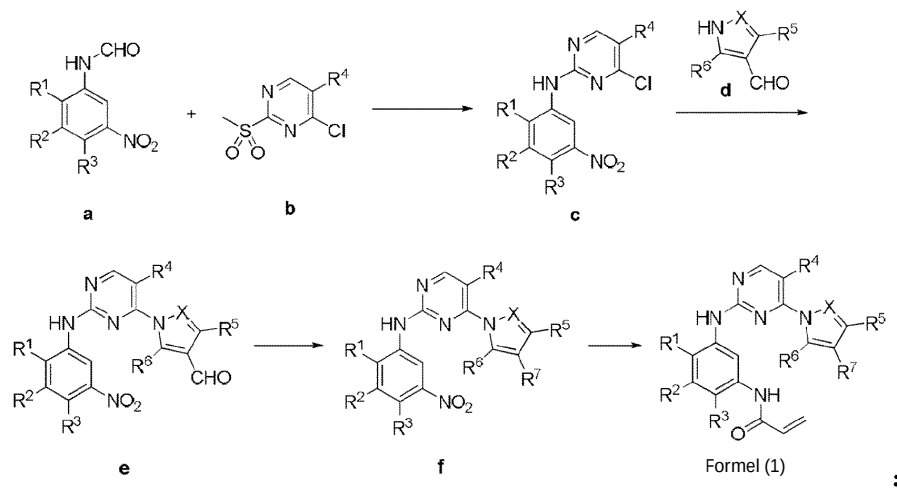
i nærvær av den fjerde base i det femte organiske løsemiddel, en ligand, en palladiumkatalysator i det femte organiske løsemiddel;

der X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ er som definert i krav 1.

15

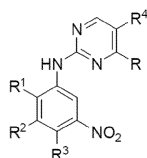
6. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, der forbindelsen med formel (I) fremstilles i henhold til Skjema I:

Skjema I



5 der X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ er som definert i krav 1.

7. Fremgangsmåte i henhold til krav 2, der forbindelsen med formel (e) oppnås ved å bringe en forbindelse med formel (k)



, der R = SO₂Me og R¹, R², R³ og R⁴ er som definert i krav 1, til å reagere

10 med en forbindelse med formel (d) i nærvær av den andre base i det fjerde organiske løsemiddel.

8. Fremgangsmåte i henhold til krav 4 eller krav 5, der det femte organiske løsemiddel generelt velges blant aceton, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, diklormetan, dikloretan eller acetonitril.

9. Fremgangsmåte i henhold til krav 3 eller krav 7, der det fjerde organiske løsemiddel velges blant toluen, dioksan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid eller N-metylmorfolin.

10. Fremgangsmåte i henhold til krav 2, der det tredje organiske løsemiddel velges blant tetrahydrofuran, metanol, etanol, diklormetan, dikloretan, N,N-dimetylacetamid eller N,N-dimetylformamid.
- 5 11. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, der det første løsemiddel velges blant metanol, etanol, tert-butanol eller vann.
12. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, der det andre løsemiddel velges blant diklormetan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid eller vann.
- 10 13. Fremgangsmåte i henhold til krav 3, 4 eller 7, der den andre og tredje base velges blant K_2CO_3 , CS_2CO_3 , NaOH, KOH, NaH, tert-BuOK, tert-BuONa, trietylamin eller diisopropyletylamin.
- 15 14. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, der den første base velges blant trietylamin, diisopropyletylamin, NaH, $NaHCO_3$, tert-BuOK, tert-BuONa, CS_2CO_3 eller K_2CO_3 .
15. Fremgangsmåte i henhold til krav 5, der den fjerde base velges blant NaH, n-BuLi, CS_2CO_3 , trietylamin eller diisopropyletylamin.