



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4047002 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

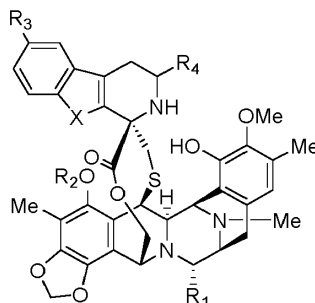
(45)	Translation Published	2023.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.08
(86)	European Application Nr.	22166571.4
(86)	European Filing Date	2018.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.24
(30)	Priority	2017.04.27, EP, 17382228 2017.07.26, 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
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Pharma Mar, S.A., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spania
(72)	Inventor	CUEVAS MARCHANTE, Maria del Carmen, 28770 Madrid, Spania FRANCESCH SOLLOSO, Andrés, 28770 Madrid, Spania MARTINEZ BARRASA, Valentin, 28770 Colmenar Viejo, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTITUMORAL COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/147828 WO-A1-03/014127

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 **IE** eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:

**IE**

5 hvori:

X er -NH- eller -O-;

R₁ er -OH eller -CN;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

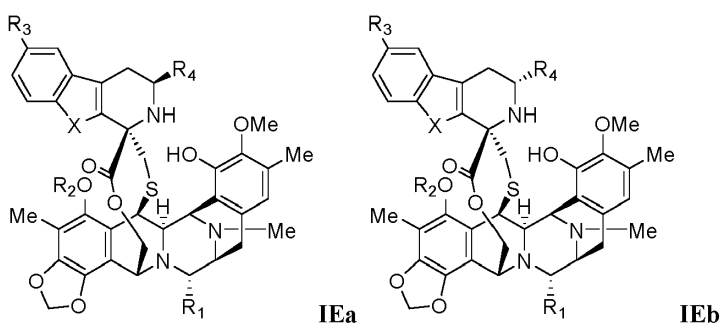
10 R₄ er valgt fra -CH₂NH₂ og -CH₂NHProt^{NH};

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

15 Prot^{NH} er en beskyttende gruppe for amino.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra formel **IEa** eller **IEb**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:

**IEa****IEb**

20

hvari:

X er -NH- eller -O-;

R₁ er -OH eller -CN;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

R₄ er valgt fra -CH₂NH₂ og -CH₂NHProt^{NH};

- 5 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 Prot^{NH} er en beskyttende gruppe for amino.

10

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori X er -NH-.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori X er -O-.

15

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R₄ er -CH₂NH₂.

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

- 20 7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, 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.

25

8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R₂ er acetyl.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori R₃ er hydrogen eller -OR^b hvori R^b er substituert eller usubstituert C₁-C₆alkyl; fortrinnsvis hvori R^b 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

30

EP 4047002

3

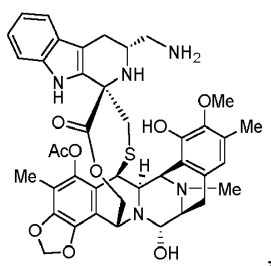
eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller usubstituert *tert*-butyl.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvori R_3 er hydrogen.

- 5 **11.** Forbindelsen ifølge krav 9 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, substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller
- 10 usubstituert *tert*-butyl.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori R_3 er metoksy.

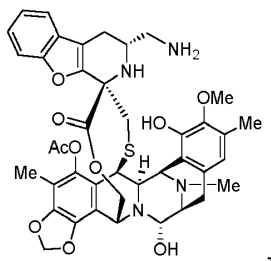
13. Forbindelsen ifølge krav 1 av formel:



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

14. Forbindelsen ifølge krav 1 av formel:



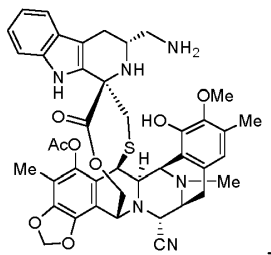
20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

EP 4047002

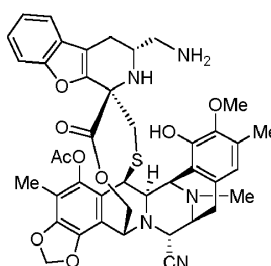
4

15. Forbindelsen ifølge krav 1 av formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

5 **16.** Forbindelsen ifølge krav 1 av formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori saltet er valgt fra 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.

15 **18.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

19. Doseringsform omfattende en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18.

20

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eller en sammensetning ifølge krav 18 eller en doseringsform ifølge krav 19, for anvendelse som et medikament.

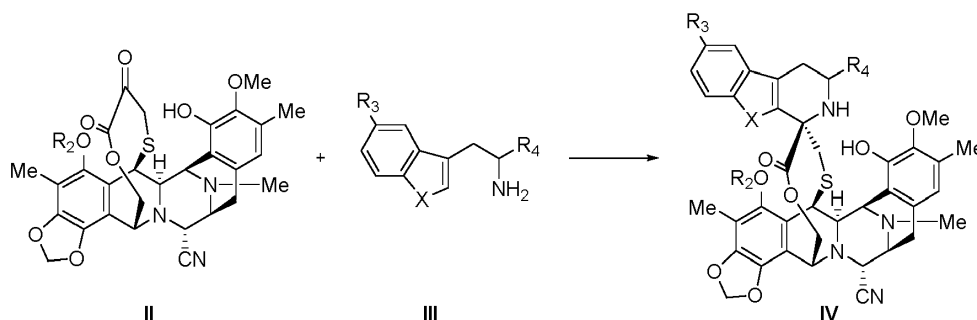
25 **21.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eller en sammensetning ifølge krav 18 eller en

doseringsform ifølge krav 19, for anvendelse i behandlingen av kreft.

22. Forbindelsen, sammensetningen eller doseringsformen for anvendelse ifølge krav 21, 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.

23. Fremgangsmåte for å oppnå en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 17 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**:



hvori (der det er tillatt av mulige substituentgrupper):

X er -NH- eller -O-;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

R₄ er -CH₂NHProt^{NH};

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

Prot^{NH} er en beskyttende gruppe for amino;

og eventuelt omfattende det ytterligere trinnet å erstatte cyanogruppen i forbindelsen av formel IV med en hydroksygruppe for å gi en forbindelse av formel **IE**, der R₁ er OH.

- 24.** Sett omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav og en farmasøytisk akseptabel bærer; settet eventuelt videre omfattende instruksjoner for anvendelse av forbindelsen i behandlingen av kreft, og mer
- 5 foretrukket en kreft valgt fra lungekreft, som inkluderer ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, tykktarmskreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, sarkom, eggstokkreft, prostatakreft, kolorektal kreft og magekreft.