



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4101855 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	2023.11.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.02
(86)	European Application Nr.	22187664.2
(86)	European Filing Date	2018.04.27
(87)	The European Application's Publication Date	2022.12.14
(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
(62)	Divided application	EP3615544, 2018.04.27
(73)	Proprietor	Pharma Mar, S.A., Polígono Industrial La Mina Avda. de los Reyes, 1 Colmenar Viejo, 28770 Madrid, Spainia
(72)	Inventor	MARCHANTE, Maria del Carmen Cuevas, E-28770 Madrid, Spainia SOLLOSO, Andrés Francesch, E-28770 Madrid, Spainia BARRASA, Valentin Martinez, E-28770 Madrid, Spainia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

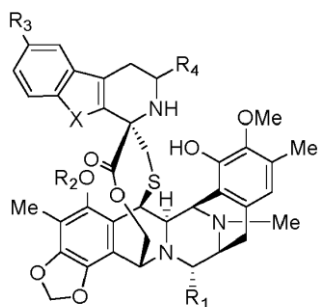
(54) Title **ANTITUMORAL COMPOUNDS**

(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. En forbindelse med formel **ID**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:



5

ID

hvor:

X er -O-;

R₁ er -OH eller -CN;

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

10

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

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

R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl;

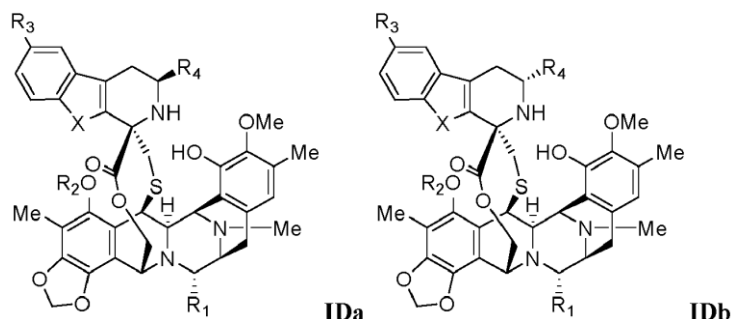
15

R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl; og

R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl.

20

2. Forbindelsen i henhold til krav 1 valgt fra formel **IDa** eller **IDb**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:



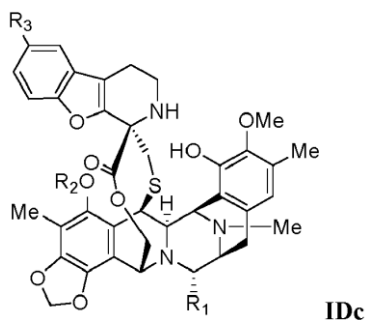
hvor:

- X er -O-;
- 5 R_1 er -OH eller -CN;
- R_2 er en -C(=O) R^a -gruppe;
- R_3 er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;
- R_4 er valgt fra en -CH₂OH og -CH₂OC(=O) R^c ;
- R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl,
- 10 substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl;
- R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl;
- og
- 15 R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl.
- 20 **3.** Forbindelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvor R_4 er valgt fra -CH₂OH og -CH₂O(C=O) R^c hvor R^c er substituert eller usubstituert C₁-C₆ alkyl.
- 4.** Forbindelsen i henhold til krav 3, hvor 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; fortrinnsvis hvor R^c er metyl.
- 25

5. Forbindelsen i henhold til krav 3, hvor R_4 er $-\text{CH}_2\text{OH}$.

6. Forbindelsen i henhold til krav 1 med formel **IDc** eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav

5



hvor:

R_1 er $-\text{OH}$ eller $-\text{CN}$;

R_2 er en $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ -gruppe;

10 R_3 er hydrogen eller en $-\text{OR}^b$ -gruppe;

R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, substituert eller usubstituert $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl, og substituert eller usubstituert $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl; og

15 R^b er valgt fra substituert eller usubstituert $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, substituert eller usubstituert $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkenyl, og substituert eller usubstituert $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alkynyl.

7. Forbindelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvor R_1 er $-\text{OH}$.

8. Forbindelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 7, hvor R_2 er en $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ -gruppe hvor R^a er substituert eller usubstituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; fortrinnsvis hvor 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.

20

25

9. Forbindelsen i henhold til krav 8 hvor R_2 er acetyl.

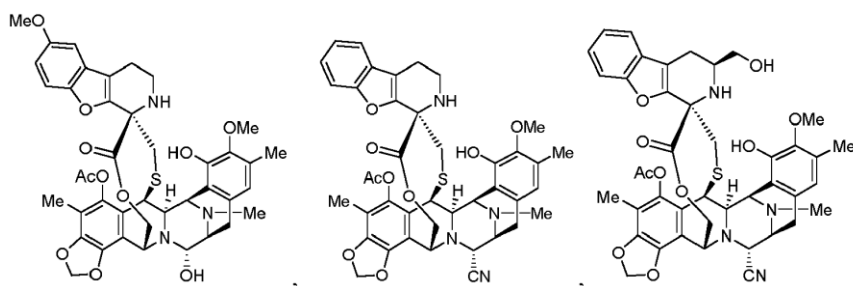
10. Forbindelsen i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 9, hvor R_3 er hydrogen eller $-OR^b$ hvor R^b er substituert eller usubstituert C_1 - C_6 alkyl; fortrinnsvis hvor R^b er valgt fra substituert eller usubstituert metyl, substituert eller usubstituert etyl, substituert eller usubstituert *n*-propyl, substituert eller usubstituert isopropyl, substituert eller usubstituert *n*-butyl, substituert eller usubstituert isobutyl, substituert eller usubstituert *sek*-butyl og substituert eller usubstituert *tert*-butyl.

11. Forbindelsen i henhold til krav 10 hvor R_3 er hydrogen.

12. Forbindelsen i henhold til krav 10 hvor R_3 er $-OR^b$ hvor R^b er substituert eller usubstituert C_1 - C_6 alkyl; fortrinnsvis hvor 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 usubstituert *tert*-butyl.

13. Forbindelsen i henhold til krav 12 hvor R_3 er metoksy.

14. Forbindelsen i henhold til krav 1 med formel:

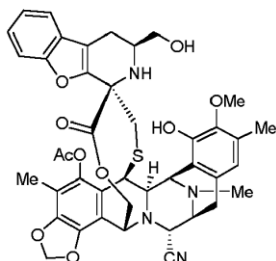


eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

15. Forbindelsen i henhold til krav 1 med formel:

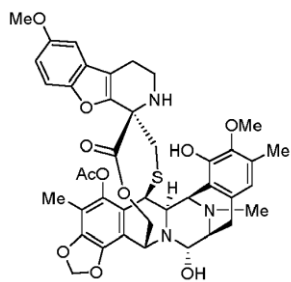
EP 4 101 855

5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

- 5 **16.** Forbindelsen i henhold til krav 1 med formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.

- 10 **17.** En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 16, hvor saltet
er valgt fra hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, sulfat, nitrat, fosfat, acetat,
trifluoracetat, maleat, fumarat, citrat, oksalat, succinat, tartrat, malat, mandelat,
metansulfonat, *p*-toluensulfonat, natrium, kalium, kalsium, ammonium,
etylendiamin, etanolamin, *N,N*-dialkyletanolamin, trietanolamin og basiske
15 aminosyrer.

18. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i henhold til et
hvilket som helst av krav 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester
derav og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

20

19. En doseringsform som omfatter en farmasøytisk sammensetning i henhold
til krav 18.

20. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eller en sammensetning i henhold til krav 18, eller en doseringsform i henhold til krav 19, for anvendelse som et medikament.

5

21. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eller en sammensetning i henhold til krav 18, eller en doseringsform i henhold til krav 19, for anvendelse i behandlingen av kreft.

10

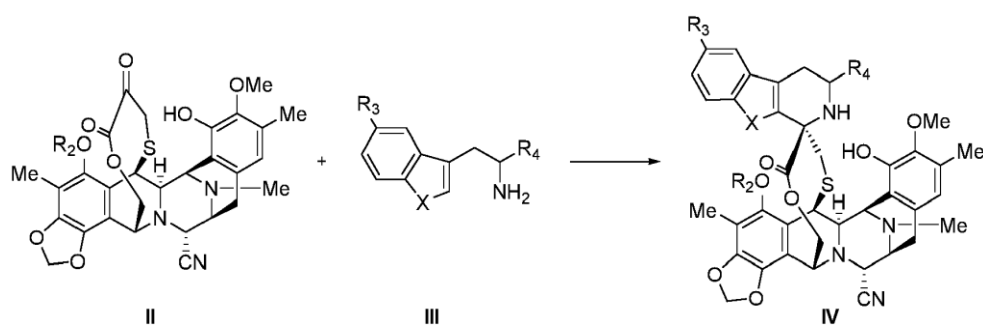
22. Forbindelsen, sammensetningen eller doseringsformen for anvendelse i henhold til krav 21, hvor kreften er valgt fra lungekreft inkludert ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, sarkom, eggstokk-kreft, prostatakreft og magekreft; fortrinnsvis hvor kreften er valgt fra lungekreft inkludert ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft og kolorektal kreft.

15

23. En fremgangsmåte for å oppnå en forbindelse som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav:

20

som omfatter trinnet med å reagere en forbindelse med formel **II** med en forbindelse med formel **III** for å gi en forbindelse med formel **IV**:



hvor (hvor det er tillatt av mulige substituent-grupper):

X er -O-;

25

R₂ er en -C(=O)R^a-gruppe;

R₃ er hydrogen eller en -OR^b-gruppe;

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

- R^a er valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl;
- 5 R^b er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl; og
- 10 R^c er valgt fra substituert eller usubstituert C₁-C₁₂ alkyl, substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkenyl, og substituert eller usubstituert C₂-C₁₂ alkynyl; og som eventuelt omfatter det ytterlige trinnet av å erstatte cyano-gruppen i forbindelsen med formel IV med en hydroksoy-gruppe for å gi en forbindelse med formel **1D**, hvor R₁ er OH.

24. Et sett som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav og en farmasøytisk akseptabelt bærer, hvor settet eventuelt
- 15 videre omfatter instruksjoner for anvendelse av forbindelsen i behandlingen av kreft, og mer foretrukket en kreft valgt fra lungekreft, inkludert ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, tykktarmskreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, sarkom, eggstokk-kreft, prostatakreft, kolorektal kreft og magekreft.