



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2797888 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/60 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

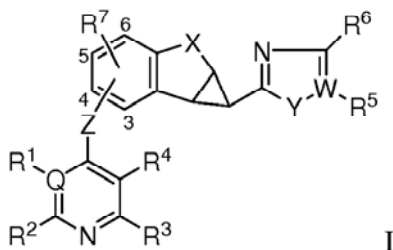
(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.08
(86)	European Application Nr.	11879096.3
(86)	European Filing Date	2011.12.31
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.05
(84)	Designated Contracting States	AL AT 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	BeiGene, Ltd., Maurant Ozannes Corporate Services (Cayman) Limited 94 Solaris Avenue, Camana Bay, Grand Cayman KY1-1108, KY-Cayman-øyene
(72)	Inventor	ZHOU, Changyou, 4 Casselberry Way, Princeton, NJ 08540, US-USA WANG, Shaohui, No. 30 Science Park RoadZhong-Guan-Cun Life Science ParkChangping District, Beijing 102206, CN-Kina ZHANG, Guoliang, No. 30 Science Park RoadZhong-Guan-Cun Life Science ParkChangping District, Beijing 102206, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	FUSED TRICYCLIC COMPOUNDS AS RAF KINASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/067444 WO-A2-2006/084015 WO-A2-2007/136572 US-A1- 2010 197 924

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 valgt fra forbindelser av formel I:



stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav,
hvor:

Q er valgt fra C og N;

W er valgt fra C og N;

X er valgt fra CH₂ og O;

Y er valgt fra NR¹², O, og S;

Z er valgt fra O, S, NR¹³, CO, SO, SO₂, og CR¹³ R¹⁴;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, og R⁶, som kan være de samme eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, alkynyl, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³SO₂R¹⁴, og -NR¹³SO₂aryl, hvori alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heteroarylet, arylet og heterosyklylet er eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶, eller (R¹ og R²), og/eller (R³ og R⁴), og/eller (R⁵ og R⁶), sammen med ringen som de er bundet til, danner en fusert ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶; forutsatt at R¹ er fraværende når Q er N, og R⁵ er fraværende når W er N;

R⁷ er valgt fra hydrogen, halogen, alkyl, -O-alkyl og -S-alkyl;

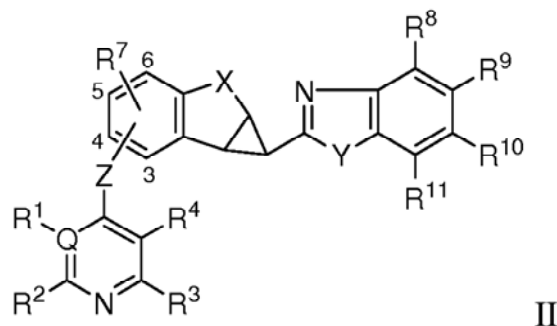
R¹² er valgt fra hydrogen og alkyl;

R¹³, R¹⁴ og R¹⁵, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; eller (R¹³ og R¹⁴), og/eller (R¹⁴ og R¹⁵) sammen med atomet/atomene som de er bundet til, danner hver en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer som eventuelt er substituert med minst én substituent R¹⁶;

R¹⁶ er valgt fra halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, alkynyl, okso, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R'',

-NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -SO₂R', -SO₂aryl, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', og -NR'SO₂aryl, hvori R', R'', og R''' er uavhengig valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomene som de er bundet til, danner en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer.

2. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra forbindelser av formel (II)



stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

Q er valgt fra C og N;

X er valgt fra CH₂ og O;

Y er valgt fra NR¹², O og S;

Z er valgt fra O, S, NR¹³, CO, SO, SO₂, og CR¹³R¹⁴;

R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹¹, som kan være de samme eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, alkynyl, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ og -NR¹³SO₂R¹⁴, hvori alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heteroarylet, arylet og heterosyklylet er hver eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶, eller (R¹ og R²), og/eller (R³ og R⁴), og/eller (R⁸ og R⁹), og/eller (R⁹ og R¹⁰), og/eller (R¹⁰ og R¹¹) sammen med ringen som de er bundet til, danner en fusert ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer som eventuelt er substituert med minst én substituent R¹⁶; forutsatt at R¹ er fraværende når Q er N;

R⁷ er valgt fra hydrogen, halogen, alkyl, -O-alkyl og -S-alkyl;

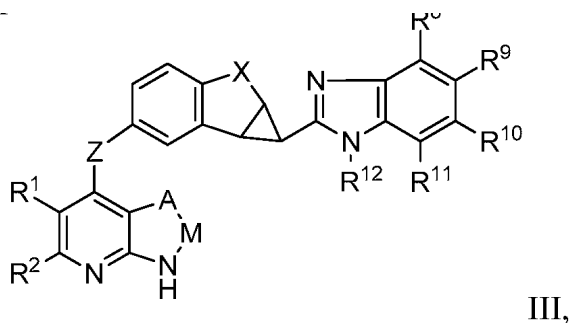
R¹² er valgt fra hydrogen og alkyl;

R¹³, R¹⁴ og R¹⁵, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl; eller (R¹³ og R¹⁴), og/eller (R¹⁴ og R¹⁵)

sammen med atomet/atomene som de er bundet til, danner hver en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer som eventuelt er substituert med minst én substituent R^{16} ;

R^{16} er valgt fra halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, alkynyl, okso, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂aryl, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', og -NR'SO₂aryl, hvori R', R'', og R''' er uavhengig valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomene som de er bundet til, danner en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer.

3. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra forbindelser av formel (III)



stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

X er valgt fra CH₂ og O;

Z er valgt fra O, S, NR¹³, CO, SO, SO₂, og CR¹³R¹⁴;

A er valgt fra -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, =CH-, -NR¹³-, -CH₂-O-, -O-, og -S-;

M er valgt fra =CH- og -C(O)-; eller M er fraværende;

R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹¹, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, halogen, halo-alkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, alkynyl, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -SO₂aryl, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵, og -NR¹³SO₂R¹⁴, hvori alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heteroarylet, arylet, og heterosyklylet er hver eventuelt substituert med minst én substituent R^{16} ,

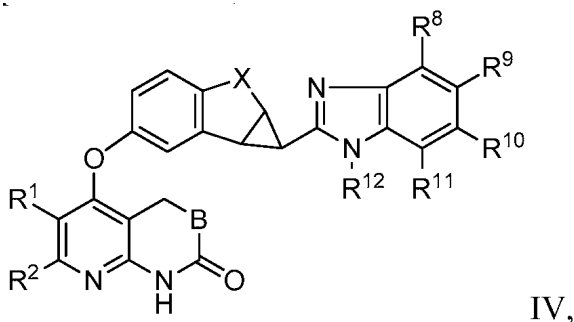
eller (R¹ og R²), og/eller (R⁸ og R⁹), og/eller (R⁹ og R¹⁰), og/eller (R¹⁰ og R¹¹) sammen med ringen som de er bundet til, danner en fusert ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R^{16} ;

R¹² er valgt fra hydrogen og alkyl;

R¹³, R¹⁴ og R¹⁵, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og heteroaryl; eller (R¹³ og R¹⁴), og/eller (R¹⁴ og R¹⁵) sammen med atomet/atomene som de er bundet til, danner hver en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R^{16} ;

R^{16} er valgt fra halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, alkynyl, okso, -CN, -OR', -NRR'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂aryl, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', og -NR'SO₂aryl, hvori R', R'', og R''' er uavhengig valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomene som de er bundet til, danner en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer.

4. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra forbindelser av formel (IV)



stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav,

hvor:

B er valgt fra CH₂, O, og NR¹³;

X er valgt fra CH₂ og O;

R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹¹, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, alkynyl, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -SO₂aryl, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵, og -NR¹³SO₂R¹⁴, hvori alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heteroarylet, arylet og heterosyklylet er hver eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶, eller (R¹ og R²), og/eller (R⁸ og R⁹), og/eller (R⁹ og R¹⁰), og/eller (R¹⁰ og R¹¹) sammen med ringen som de er bundet til, danner en fusert ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶;

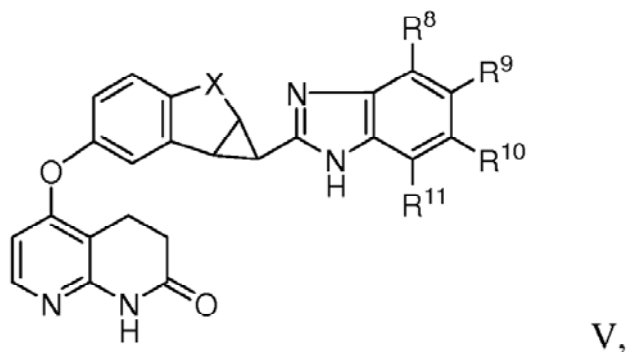
R¹² er valgt fra hydrogen og alkyl;

R¹³, R¹⁴ og R¹⁵, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og heteroaryl; eller (R¹³ og R¹⁴), og/eller (R¹⁴ og R¹⁵) sammen med atomet/atomene som de er bundet til, danner hver en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶;

R¹⁶ er valgt fra halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, alkynyl, okso, -CN, -OR, -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NRCO₂R'', -SO₂R', -SO₂aryl, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', og -NR'SO₂aryl, hvori R, R'', og R''' er uavhengig valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl,

aryl, og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomene som de er bundet til, danner en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer.

5. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra forbindelser av formel (V)



stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

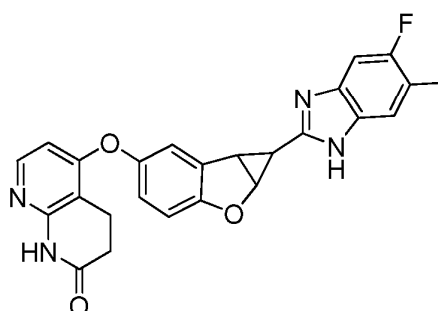
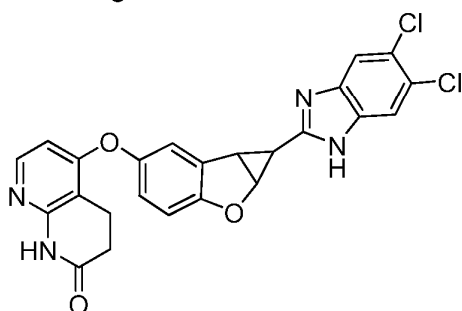
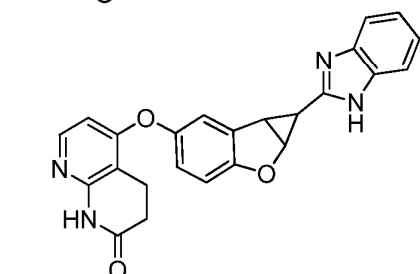
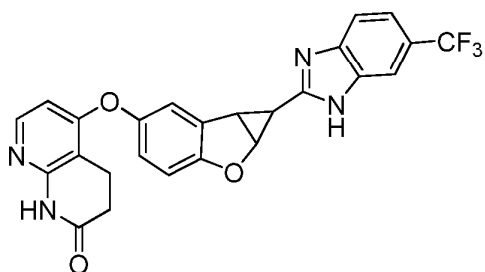
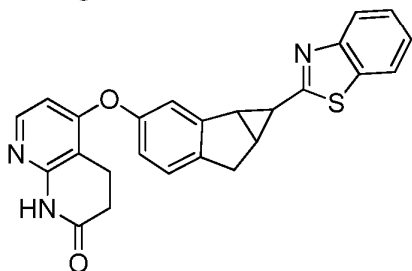
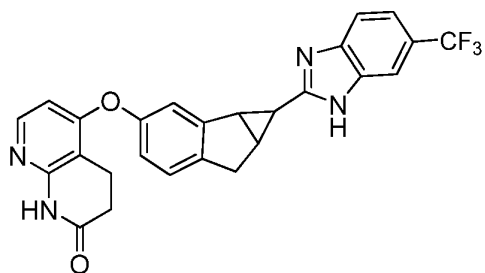
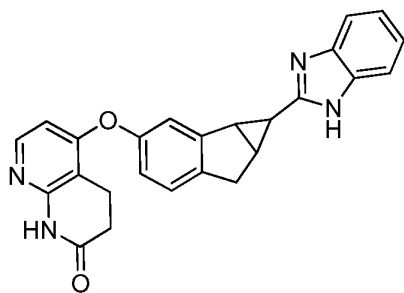
X er valgt fra CH₂ og O;

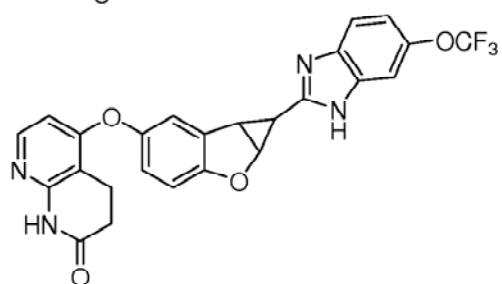
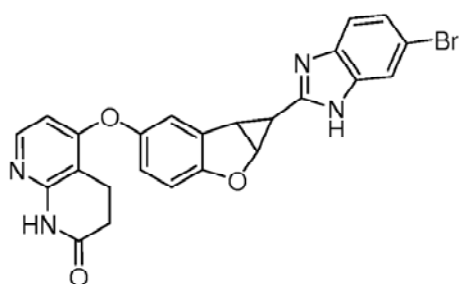
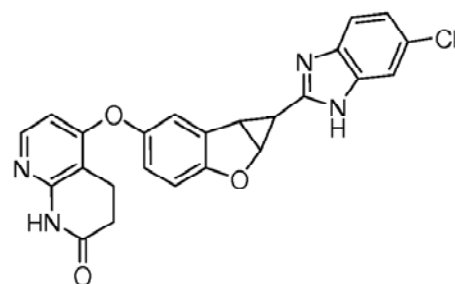
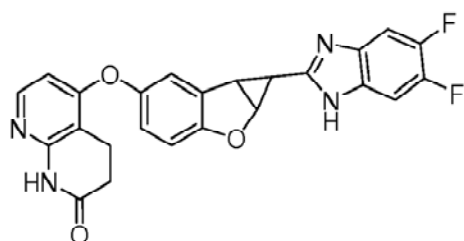
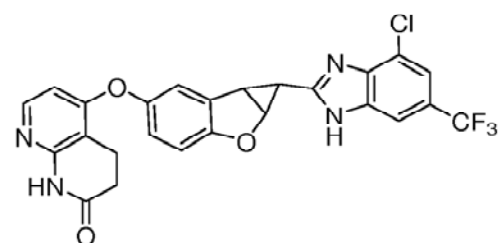
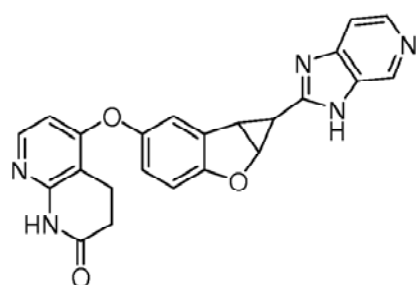
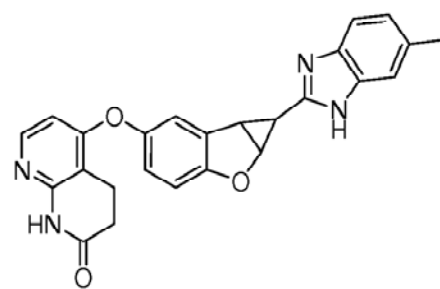
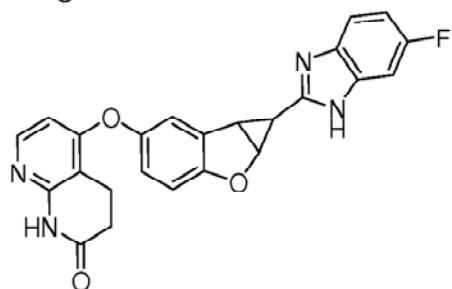
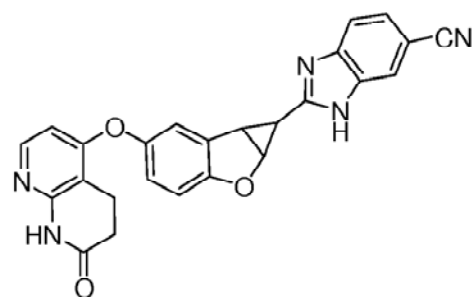
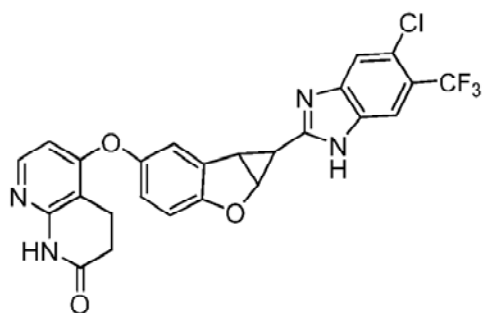
R⁸, R⁹, R¹⁰ og R¹¹, som kan være de samme eller forskjellige, er hver valgt fra hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklyl, heteroaryl, alkynyl, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -SO₂aryl, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵, og -NR¹³SO₂R¹⁴, hvori alkylet, alkenylet, alkynylet, sykloalkylet, heteroarylet, arylet, og heterosyklylet er hver eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶, eller (R⁸ og R⁹), og/eller (R⁹ og R¹⁰), og/eller (R¹⁰ og R¹¹) sammen med ringen som de er bundet til, danner en fusert ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶;

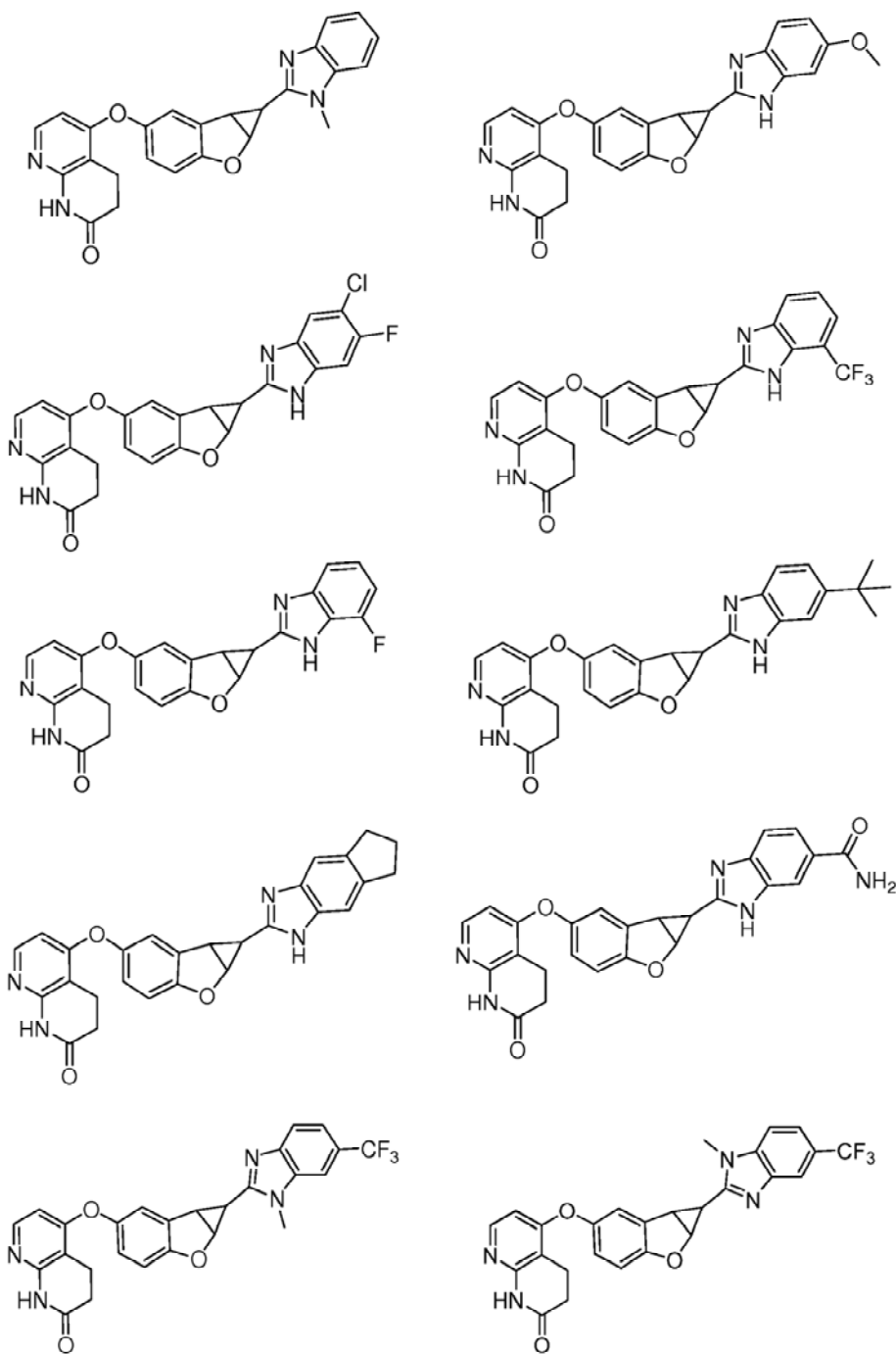
R¹³, R¹⁴ og R¹⁵, som kan være like eller forskjellige, er hver valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og heteroaryl; eller (R¹³ og R¹⁴), og/eller (R¹⁴ og R¹⁵) sammen med atomet/atomene som de er bundet til, danner hver en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer eventuelt substituert med minst én substituent R¹⁶;

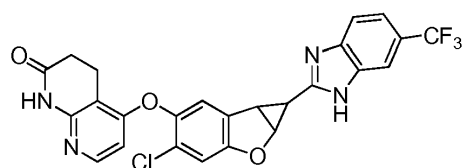
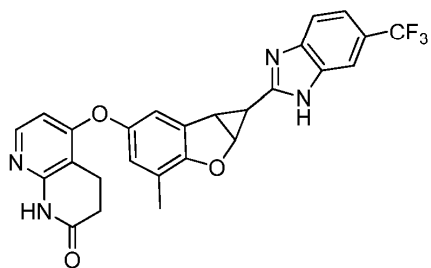
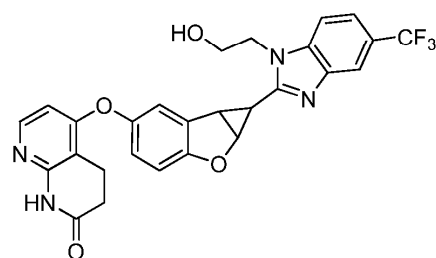
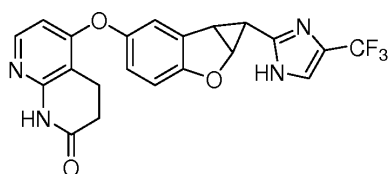
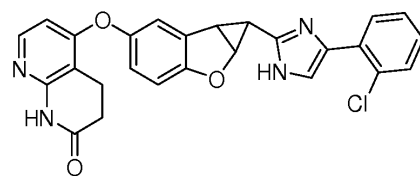
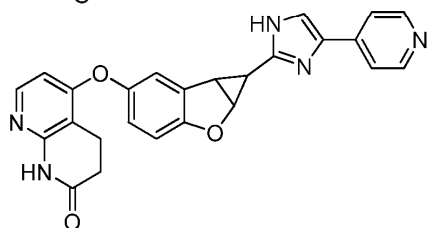
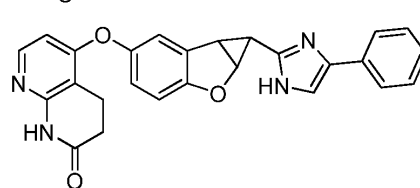
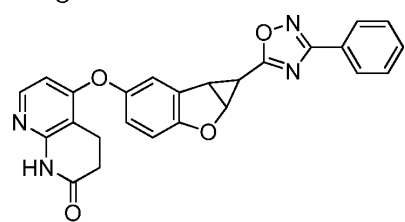
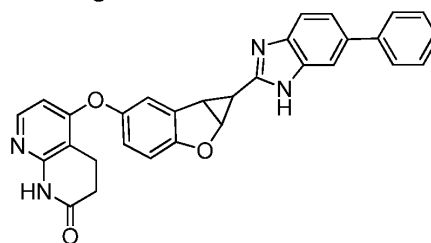
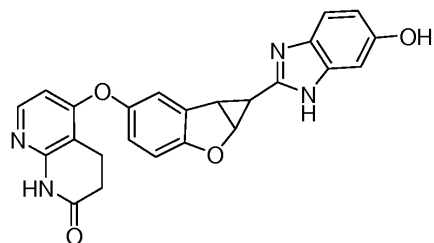
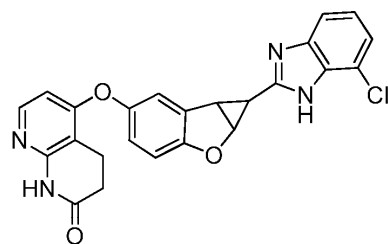
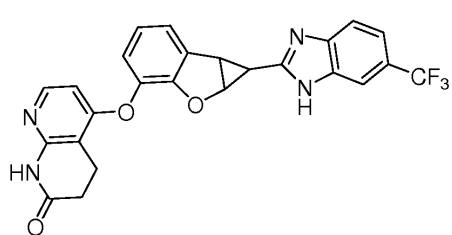
R¹⁶ er valgt fra halogen, haloalkyl, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl, alkynyl, okso, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂aryl, -NR'SO₂NR''R''', NR'SO₂R'', og -NR'SO₂aryl, hvori R', R'', og R''' er uavhengig valgt fra H, haloalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosyklyl, aryl, og heteroaryl, eller (R' og R''), og/eller (R'' og R''') sammen med atomene som de er bundet til, danner en ring valgt fra heterosyklyl- og heteroarylringer.

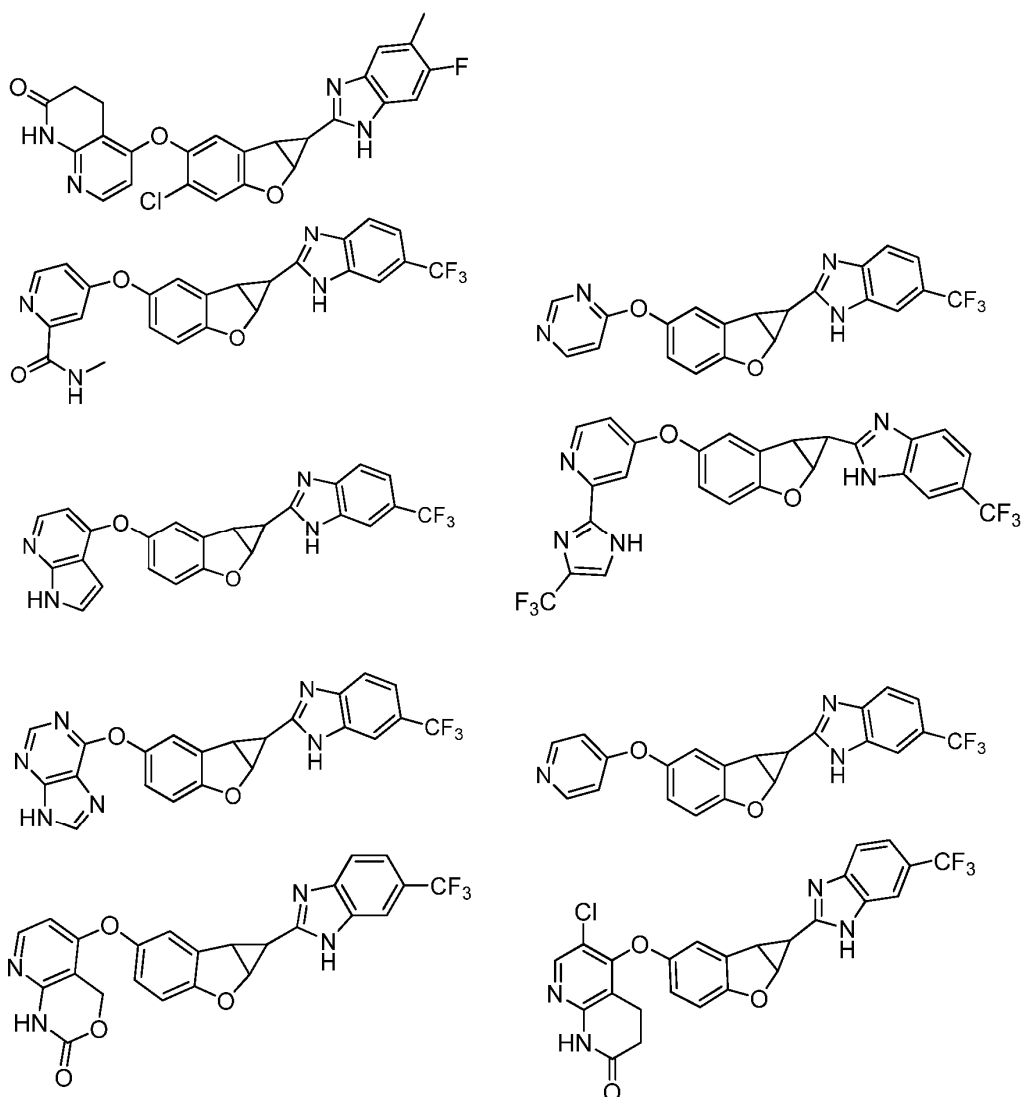
6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene som er valgt fra de følgende forbindelsene:





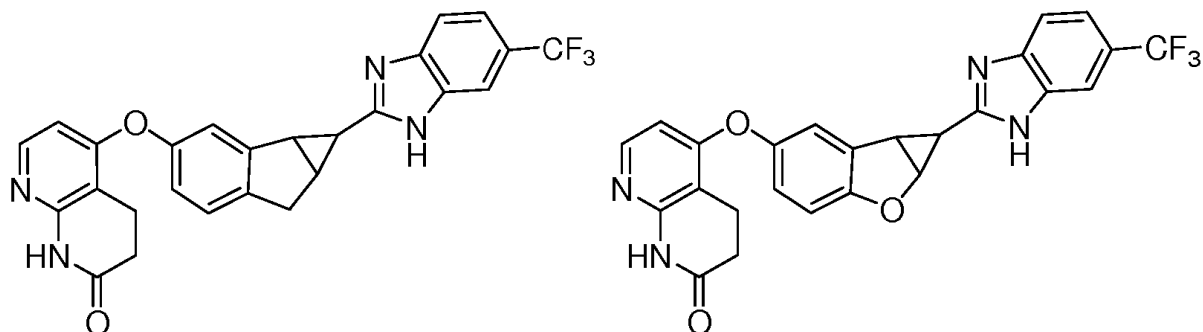


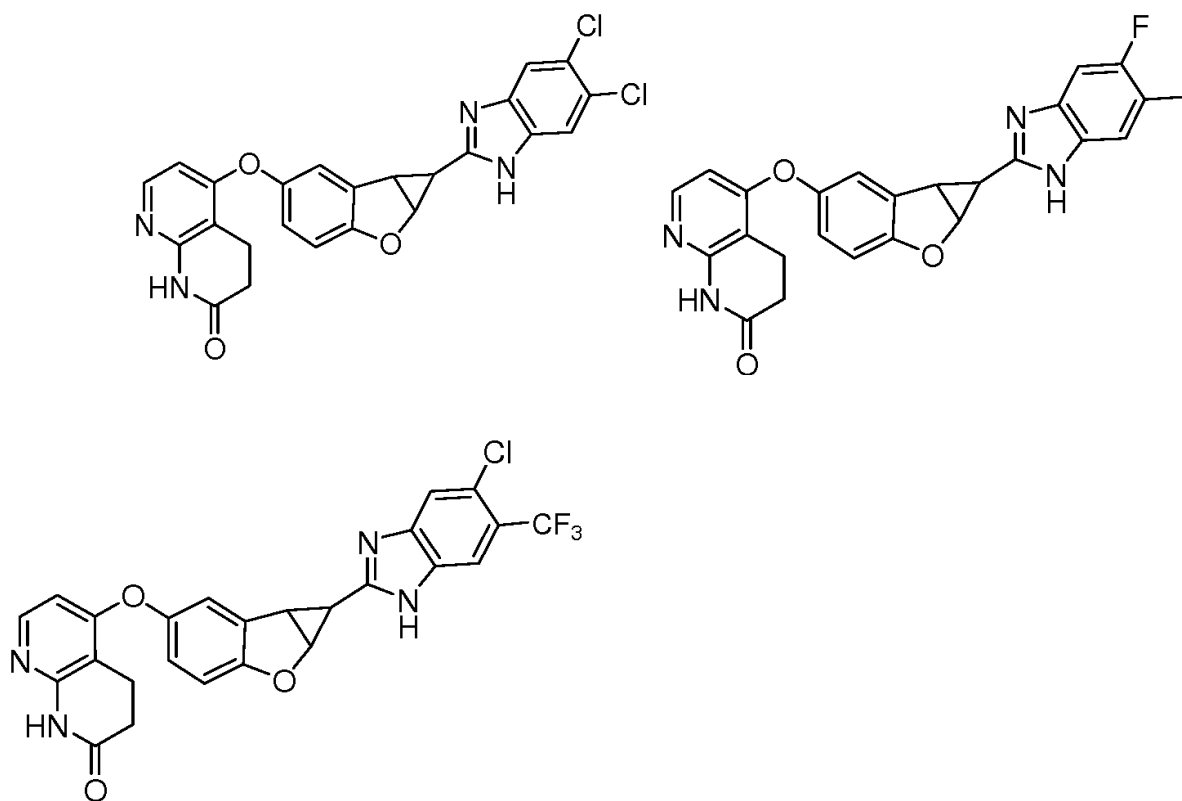




stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav.

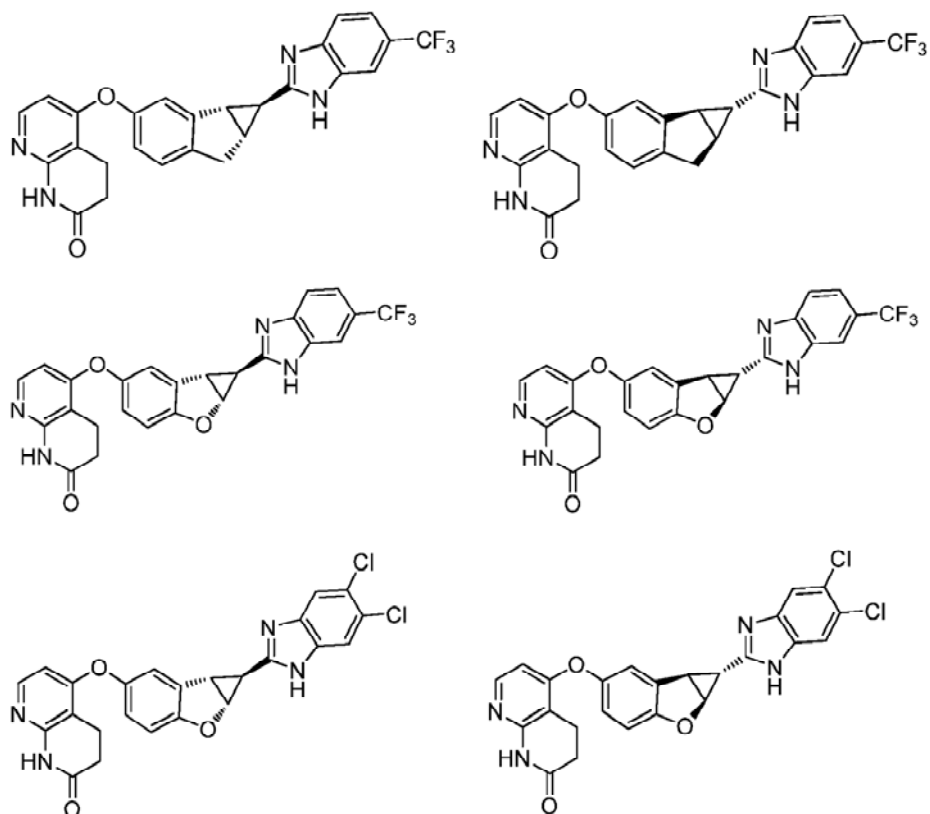
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav som er valgt fra de følgende forbindelsene:

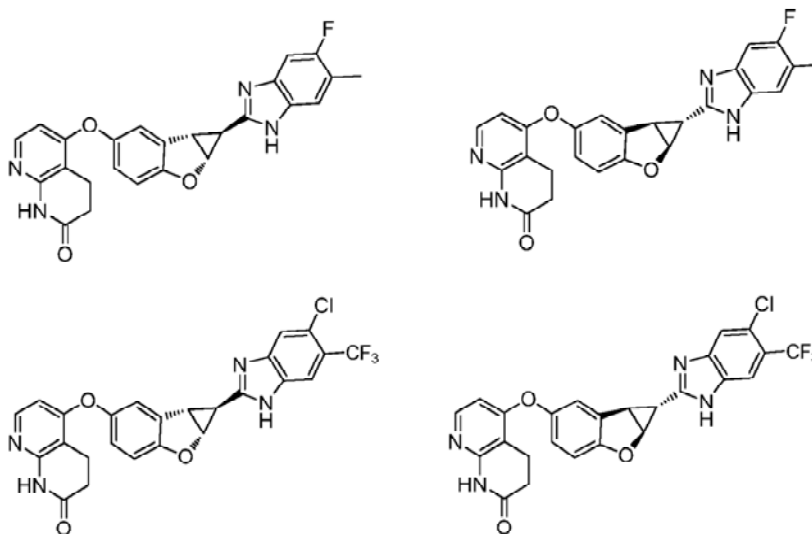




stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav.

8. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, som er valgt fra de følgende forbindelsene:





og farmasøytisk akseptable salter derav.

9. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, som har en Raf-hemmende aktivitet som tilsvarer en IC_{50} på 10 μM eller mindre i en Raf-enzymanalyse.
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og som en aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8.
11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandling av kreft som reagerer på hemming av Raf-kinase.
12. Fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for hemming av aktiviteten av Raf-kinase, omfattende inkludert inne i medikamentet minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8.