



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2861579 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

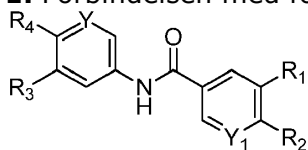
(21)	Translation Published	2018.07.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.21
(86)	European Application Nr.	13730652.8
(86)	European Filing Date	2013.05.09
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.22
(30)	Priority	2012.05.15, US, 201261647174 P 2013.03.15, US, 201361790967 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	DODD, Stephanie Kay, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.,250 Massachusetts Avenue,, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA FURET, Pascal, Novartis Pharma AG,Werk Klybeck Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits GROTZFELD, Robert Martin, Novartis Pharma AG,Forum 1 Novartis Campus,, 4056 Basel, CH-Sveits JONES, Darryl Brynley, Novartis Pharma AG,Forum 1 Novartis Campus,, 4056 Basel, CH-Sveits MANLEY, Paul, Novartis Pharma AG,Werk Klybeck Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits MARZINZIK, Andreas, Novartis Pharma AG,Werk Klybeck Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits PELLE, Xavier Francois Andre, Novartis Pharma AG,Forum 1 Novartis Campus,, 4056 Basel, CH-Sveits SALEM, Bahaa, Novartis Pharma AG,Werk Klybeck Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits SCHOEPPFER, Joseph, Novartis Pharma AG,Werk Klybeck Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits JAHNKE, Wolfgang, Novartis Pharma AG,Postfach,, 4002 Basel, CH-Sveits

(74) Agent or Attorney

ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

-
- (54) Title **BENZAMIDE DERIVATIVES FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF ABL1, ABL2 AND BCR-ABL1**
- (56) References
Cited: WO-A1-2004/005281, YUPENG LI ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-(1 H -1,2,3-Triazol-1-yl)benzamide Derivatives as Potent Pan Bcr-Abl Inhibitors Including the Threonine 315 ->Isoleucine 315 Mutant", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 22, 26 November 2012 (2012-11-26), pages 10033-10046, XP055082710, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm301188x, ECK M J ET AL: "The interplay of structural information and functional studies in kinase drug design: insights from BCR-Abl", CURRENT OPINION IN CELL BIOLOGY, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, vol. 21, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 288-295, XP026035462, ISSN: 0955-0674, DOI: 10.1016/J.CEB.2009.01.014 [retrieved on 2009-02-11]

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.** Forbindelsen med formel (I):

(I)

5 i hvilken:

R₁ er pyrazolyl; hvori pyrazolylen er usubstituert eller substituert med 1 til 2 R₆-grupper;

R₂ er pyrrolidinyl; hvori pyrrolidinylen er substituert med én R₇-gruppe;

R₃ er valgt fra hydrogen og halo;

10 R₄ er valgt fra -SF₅ og -Y₂-CF₂-Y₃;

R₆ ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, metyl, metoksy, cyano, trifluormetyl, hydroksy-metyl, halo, amino, fluor-etyl, etyl og syklopropyl;

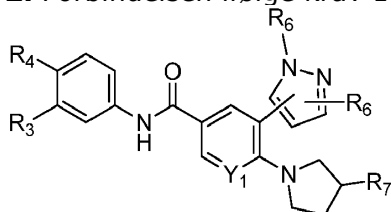
15 R₇ er valgt fra hydroksy, metyl, halo, metoksy, hydroksy-metyl, amino, metyl-amino, amino-metyl, trifluormetyl, 2-hydroksypropan-2-yl, metyl-karbonyl-amino, dimetyl-amino, 2-amino-3-metylbutanoyl)oksy, karboksy, metoksy-karbonyl, fosfonoksy, cyano og amino-karbonyl;

Y er valgt fra CH og N;

Y₁ er valgt fra CH og N;

20 Y₂ er valgt fra CF₂ O og S(O)₀₋₂; og

Y₃ er valgt fra hydrogen, klor, fluor, metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller de farmasøytisk akseptable saltene derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 med formel (Ib):

(Ib)

25

i hvilken:

R₃ er valgt fra hydrogen og halo;

R₄ er valgt fra -SF₅ og -Y₂-CF₂-Y₃;

R_6 , når den er bundet til et nitrogen i pyrazolringen, er valgt fra hydrogen, metyl, fluor-etyl, etyl og syklopropyl; og R_6 , når den er bundet til et karbonatom i pyrazolylingen, er valgt fra hydrogen, hydroksy, metyl, metoksy, cyano, trifluormetyl, hydroksy-metyl, halo, amino, fluor-etyl, etyl og syklopropyl;

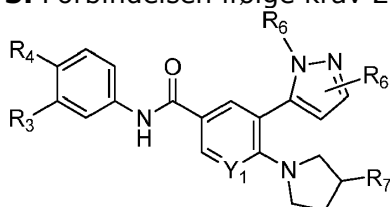
5 R_7 er valgt fra hydroksy, metyl, halo, metoksy, hydroksy-metyl, amino, metyl-amino, amino-metyl, trifluormetyl, 2-hydroksypropan-2-yl, metyl-karbonyl-amino, dimetyl-amino, 2-amino-3-metylbutanoyl)oksy, karboksy, metoksy-karbonyl, fosfonoksy, cyano og aminokarbonyl;

Y_1 er valgt fra CH og N;

10 Y_2 er valgt fra CF_2 , O og $S(O)_{0-2}$;

Y_3 er valgt fra hydrogen, fluor, klor, metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller det farmasøytisk akseptable saltet derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 2 med formel (Ic):



(Ic)

i hvilken:

R_3 er valgt fra hydrogen og halo;

R_4 er valgt fra $-SF_5$ og $-Y_2-CF_2-Y_3$;

R_6 , når den er bundet til et nitrogen i pyrazolringen, er valgt fra hydrogen, metyl, fluor-etyl, etyl og syklopropyl; og R_6 , når den er bundet til et karbonatom i pyrazolylingen, er valgt fra hydrogen, hydroksy, metyl, metoksy, cyano, trifluormetyl, hydroksy-metyl, halo, amino, fluor-etyl, etyl og syklopropyl;

20 R_7 er valgt fra hydroksy, metyl, halo, metoksy, hydroksy-metyl, amino, metyl-amino, amino-metyl, trifluormetyl, 2-hydroksypropan-2-yl, metyl-karbonyl-amino, dimetyl-amino, 2-amino-3-metylbutanoyl)oksy, karboksy, metoksy-karbonyl, fosfonoksy, cyano og amino-karbonyl;

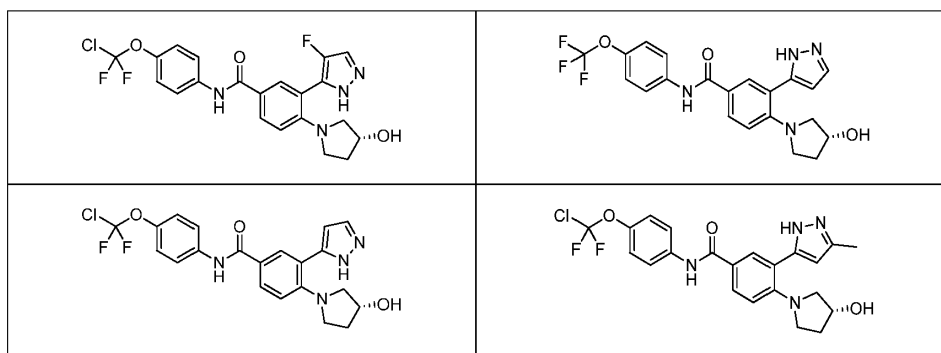
Y_1 er valgt fra CH og N;

Y_2 er valgt fra CF_2 , O og $S(O)_{0-2}$;

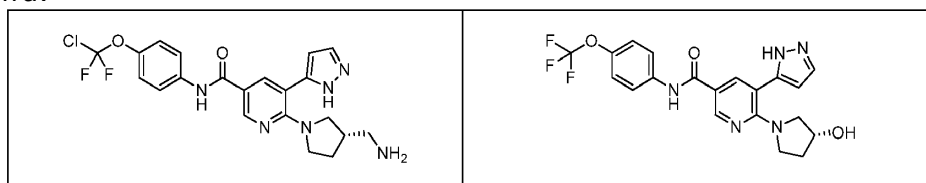
30 Y_3 er valgt fra hydrogen, fluor, klor, metyl, difluormetyl og trifluormetyl; eller det farmasøytisk akseptable saltet derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra:

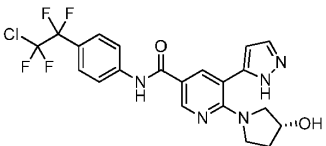
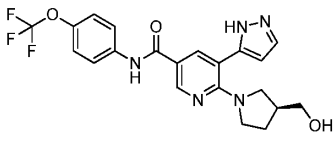
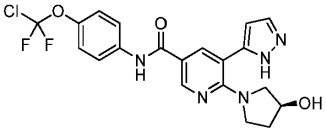
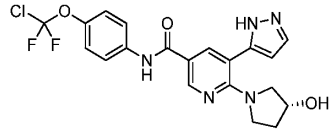
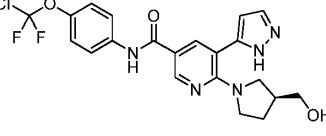
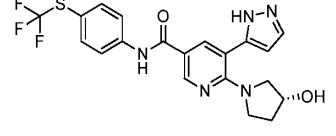
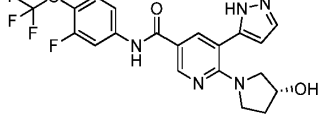
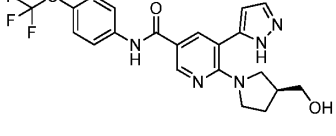
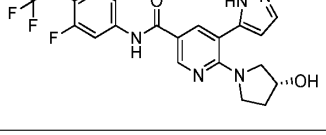
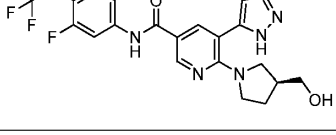
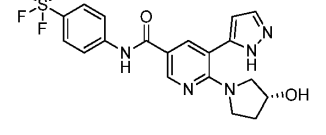
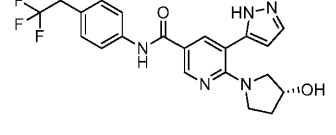
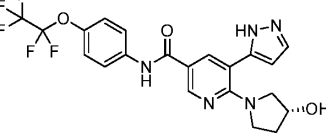
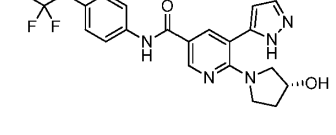
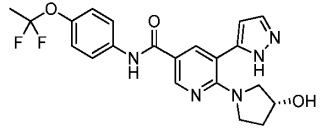
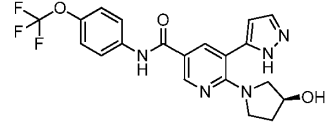
3



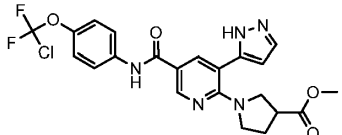
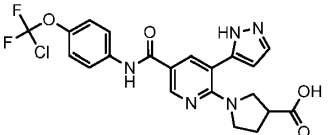
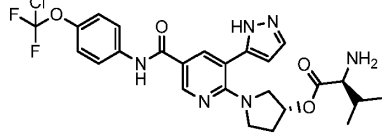
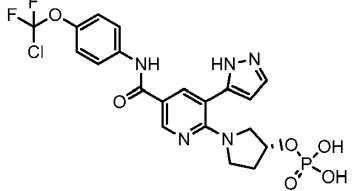
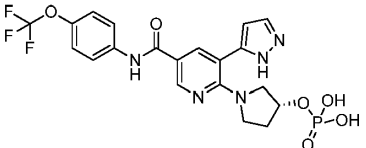
5. Forbindelsen ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra:



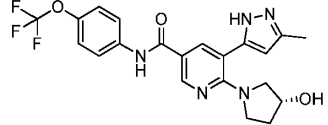
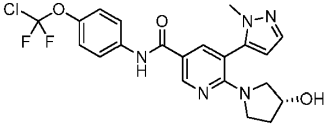
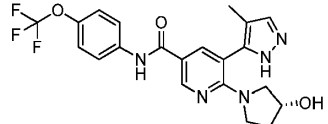
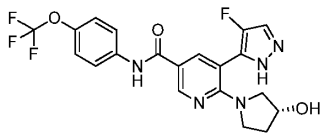
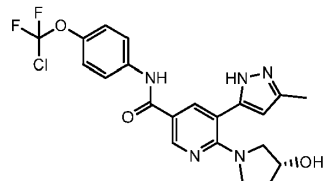
5

5

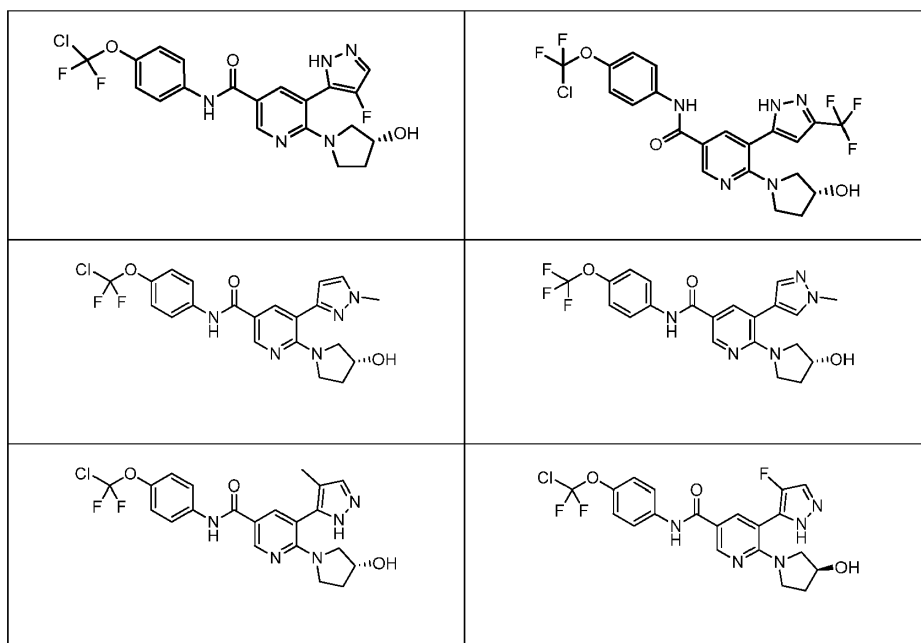
	
	
	

6. Forbindelsen ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra:

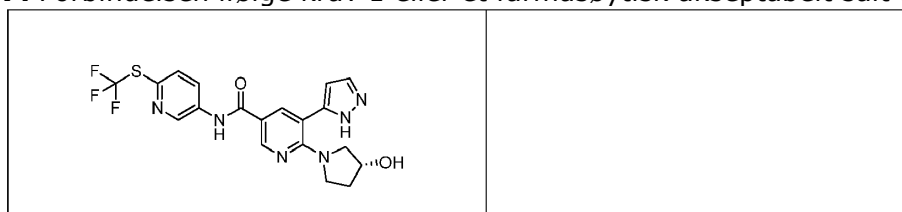
	
	
	

5

6

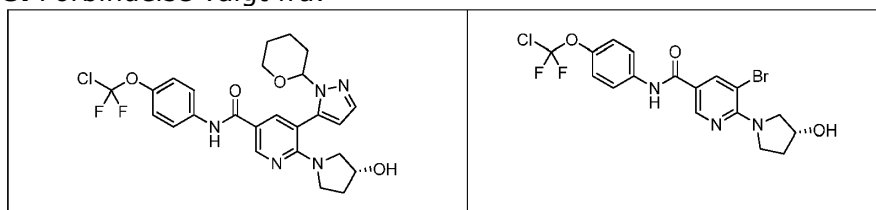


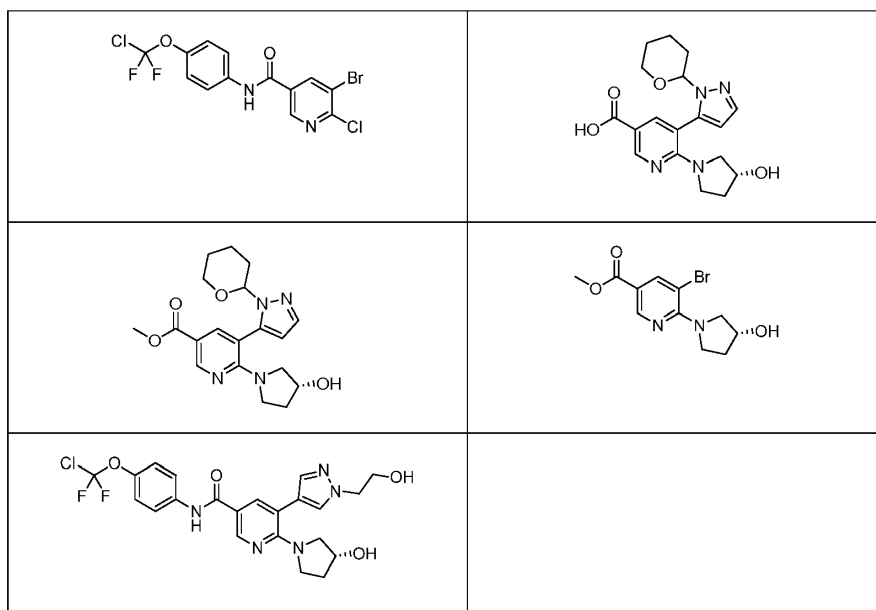
7. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er:



5

8. Forbindelse valgt fra:





9. Forbindelsen ifølge krav 1 som er (R)-N-(4-(klordifluormetoksy)fenyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-5-yl)nikotinamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende en amorf dispersjon av (R)-N-(4-(klordifluormetoksy)fenyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-5-yl)nikotinamid og 1 til 2 eksipienter valgt fra PVP VA64 og Pharmacoat 603.

11. Sammensetningen ifølge krav 10, hvori prosentandelen av Pharmacoat 603 er i området 30 % til 45 %, prosentandelen av PVP VA64 er i området 30 % til 45 %, og prosentandelen av (R)-N-(4-(klordifluormetoksy)fenyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-5-yl)nikotinamid er i området 20 % til 30 %.

12. Sammensetningen ifølge krav 11, hvori prosentandelen av Pharmacoat 603 er 37,5%, prosentandelen av PVP VA64 er 37,5%, og prosentandelen av (R)-N-(4-(klordifluormetoksy)fenyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-5-yl)nikotinamid er 25%.

13. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandling av kreft.

14. Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 13, hvori kreften er leukemi valgt fra kronisk myeloid leukemi og akutt lymfoblastisk leukemi.

5 **15.** Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 13 eller krav 14 sammen med en ytterligere forbindelse valgt fra imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib og bafetinib.

10 **16.** Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 15 i sekvensiell eller samtidig administrering med den ytterligere forbindelsen, hvori den ytterligere forbindelsen er nilotinib.

15 **17.** Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori forbindelsen er (R)-N-(4-(klordifluormetoksy)fenyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-5-yl)nikotinamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **18.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.