



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2989086 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

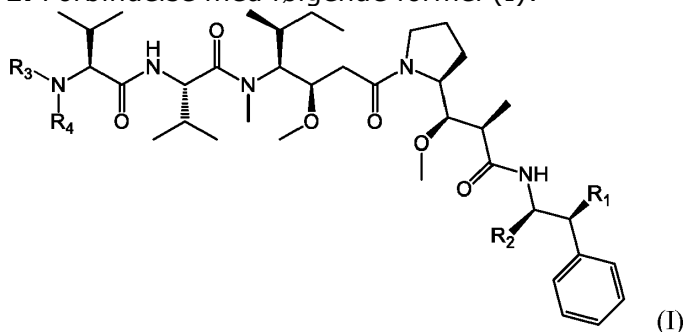
(21)	Translation Published	2019.01.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.22
(86)	European Application Nr.	14719328.8
(86)	European Filing Date	2014.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.04.25, FR, 1353793
(84)	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
(73)	Proprietor	Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankrike
(72)	Inventor	PEREZ, Michel, 45 chemin de la Pique, F-81100 Castres, Frankrike RILATT, Ian, 67 chemin de Montplaisir, F-81100 Castres, Frankrike LAMOTHE, Marie, 12 Rue du Commandant Prat, F-81100 Castres, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	DERIVATIVES OF DOLASTATIN 10 AND AURISTATINS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/154359, WO-A1-2012/123423, EP-A1- 0 731 106, WO-A1-2012/041805, WO-A1- 2012/166559, WO-A2-2012/059882

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 med følgende formel (I):



der:

- R₁ er H eller OH,
- R₂ er et (C₁-C₆)alkyl, COOH, COO-((C₁-C₆)alkyl) eller en tiazolylgruppe,
- R₃ er H eller en (C₁-C₆)alkylgruppe, og
- R₄ er:

▪ en aryl-(C₁-C₈)alkylgruppe substituert med én eller flere grupper valgt blant OH og NR₉R₁₀-grupper der R₉ og R₁₀ hver uavhengig av hverandre representerer H eller en (C₁-C₆)alkylgruppe eller

▪ en heterosyklus-(C₁-C₈)alkylgruppe eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt blant (C₁-C₆)alkyl, OH og NR₁₂R₁₃-grupper der R₁₂ og R₁₃ hver uavhengig av hverandre representerer H eller en (C₁-C₆)alkylgruppe,

hvor:

en aryl-(C₁-C₈)alkylgruppe er en arylgruppe bundet til resten av molekylet via en alkylgruppe omfattende 1 til 8 karbonatomer, der arylgruppen er en aromatisk hydrokarbongruppe med 6 til 10 karbonatomer og omfatter én eller to kondenserte ringer, og

en heterosyklus-(C₁-C₈)alkylgruppe er en heterosyklusgruppe som er bundet til resten av molekylet via en alkylgruppe omfattende 1 til 8 karbonatomer, der heterosyklusgruppen er en mettet, umettet eller aromatisk hydrokarbongruppe med 1 eller 2 kondenserte ringer, og i hvilken 1 til 4 av karbonatomene hver er erstattet med et heteroatom valgt blant oksygen, nitrogen og svovel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, **karakterisert ved at:**

- R₁=OH og R₂ representerer en (C₁-C₆)alkylgruppe eller
- R₁=H og R₂ representerer en COOH-, COO-(C₁-C₆)alkyl- eller tiazolgruppe.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved at** R_1 representerer H, og R_2 representerer COOH eller COOMe.

5 **4.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** R_3 representerer H eller en metylgruppe.

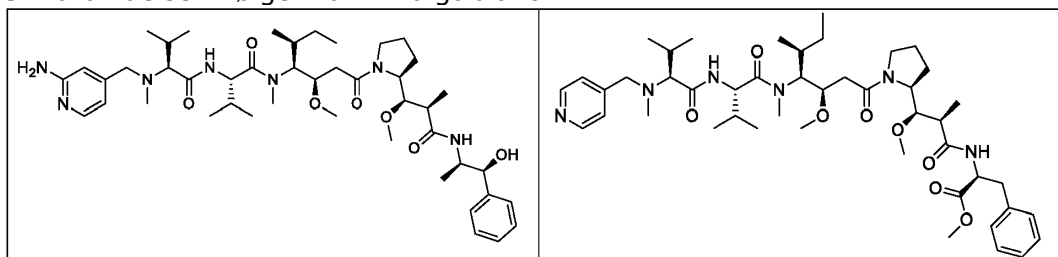
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **karakterisert ved at** R_4 representerer én av følgende grupper:

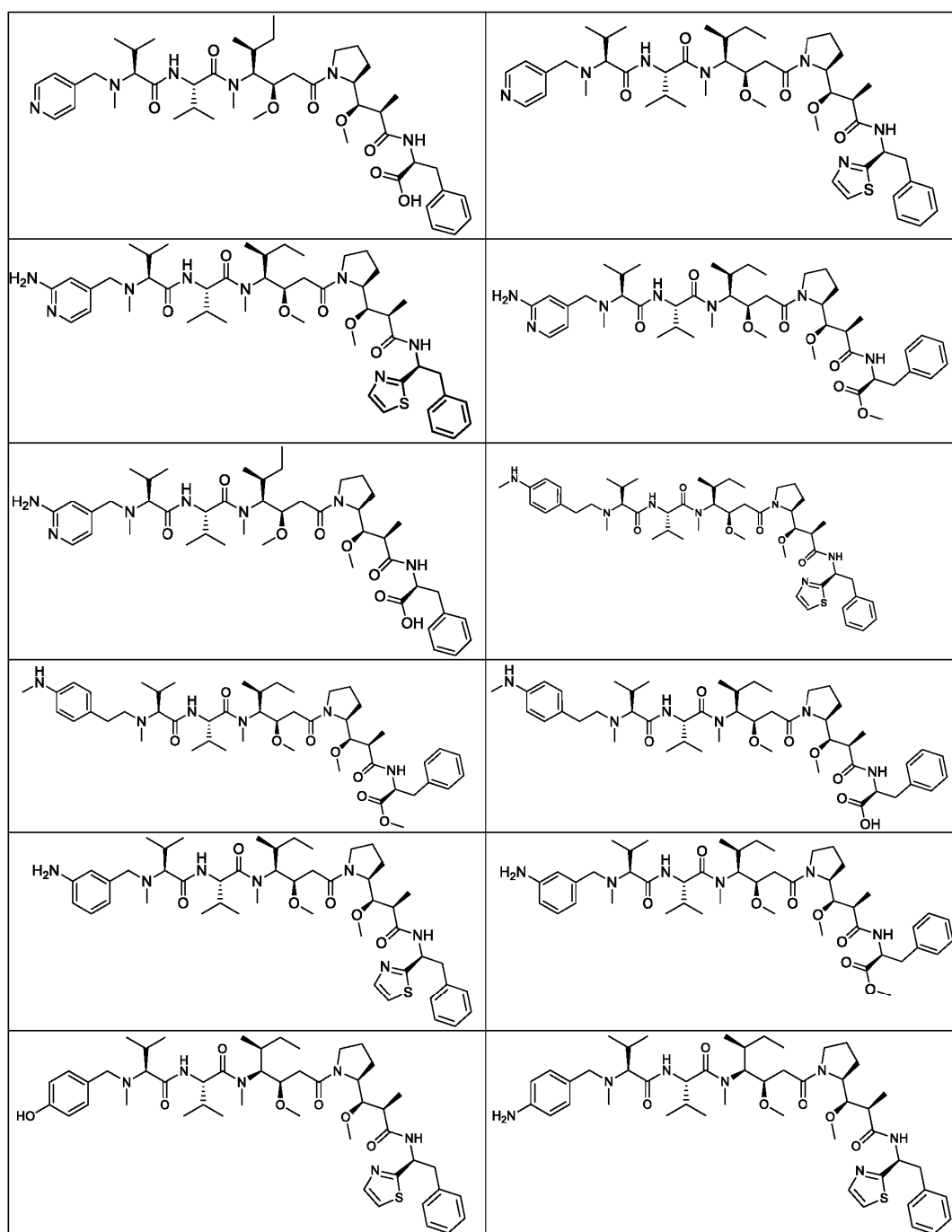
- 10 - (
- aryl-(C_1 - C_2)alkyl substituert med én gruppe valgt blant OH og NR_9R_{10} eller
 - heterosyklus-(C_1 - C_2)alkyl substituert med én gruppe valgt blant $NR_{12}R_{13}$, OH og (C_1 - C_6)alkyl.

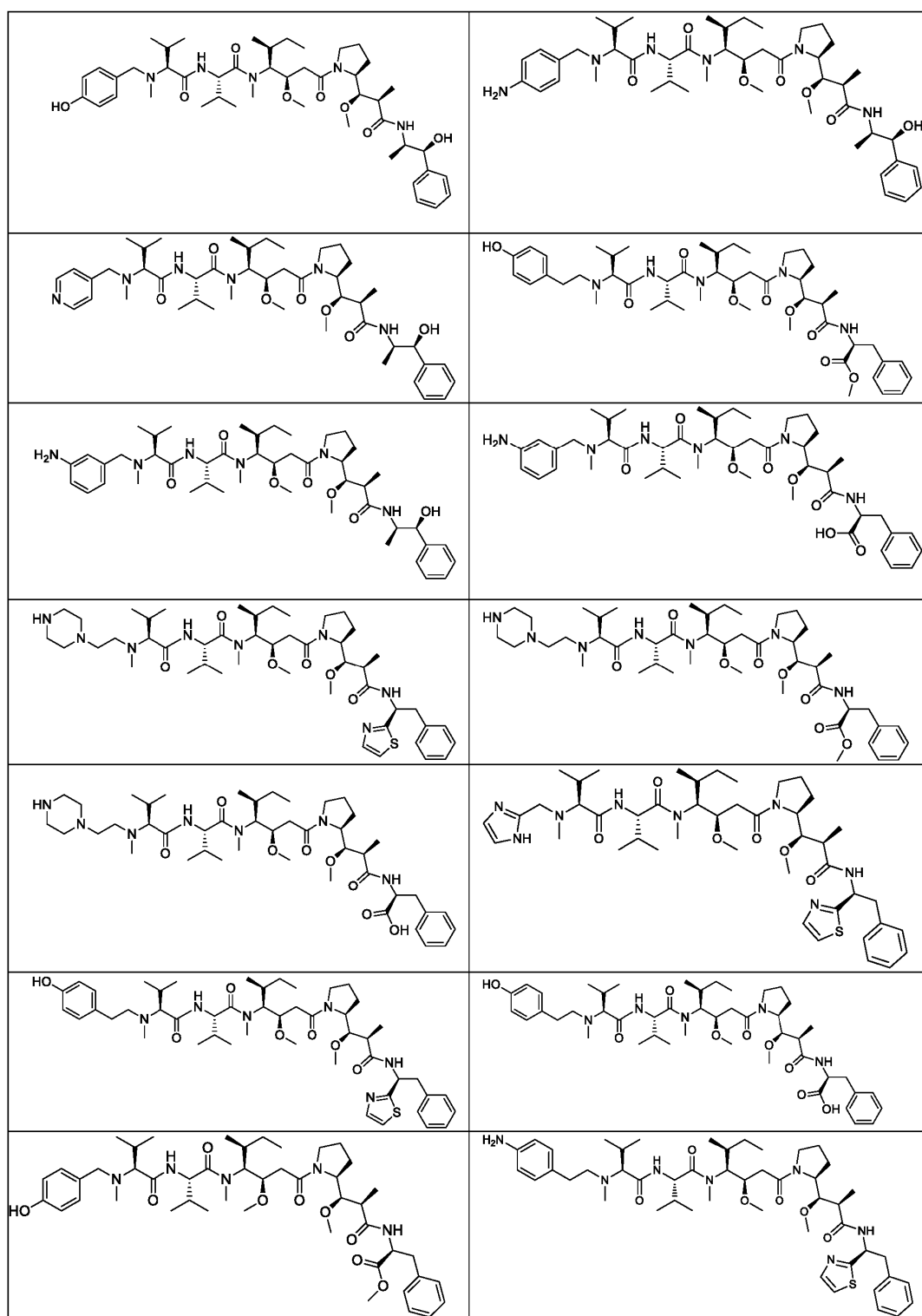
15 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** arylgruppen er en fenylgruppe, og heterosyklusen er en mettet, umettet eller aromatisk ring med 5 eller 6 elementer omfattende 1 eller 2 nitrogenatomer.

20 **7.** Forbindelse ifølge krav 6, **karakterisert ved at** heterosyklusen er valgt blant et pyridin, et piperidin og en imidazol.

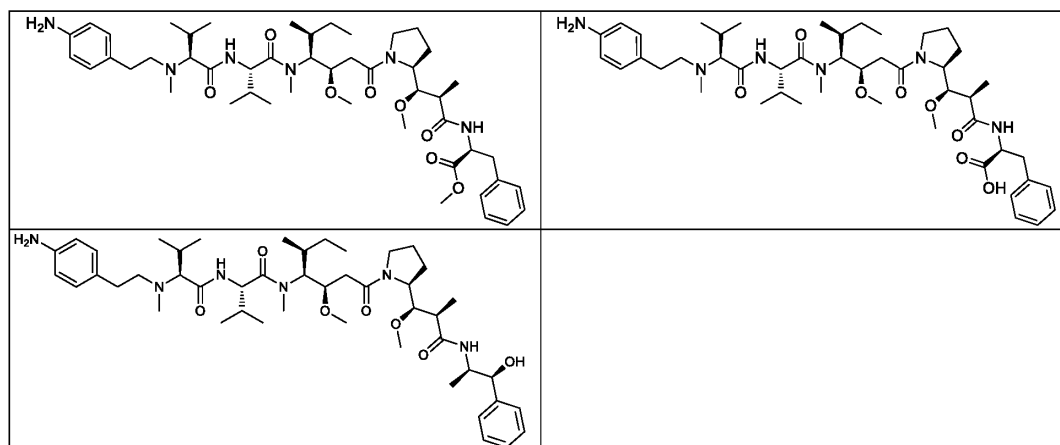
8. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt blant:







5



og de farmasøytisk akseptable saltene derav, slik som salter dannet med trifluoreddiksyre.

5 **9.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse som medisinsk produkt.

10 **10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse som medisinsk produkt beregnet på behandlingen av kreft eller godartede proliferative lidelser.

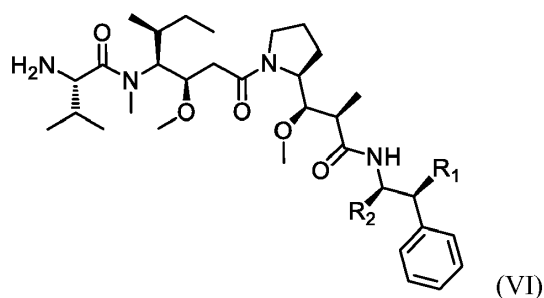
11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

15 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, ytterligere omfattende en annen aktiv ingrediens, fordelaktig valgt blant antikreftmidler, særlig omfattende cytotoksiske antikreftmidler slik som navelbin, vinflunin, taksol, taksoter, 5-fluorouracil, metotreksat, doksorabycin, kamptotecin, gemcitabin, etoposid, cis-platin eller carmustin og hormonelle antikreftmidler slik som tamoksifen eller medroksyprogesteron.

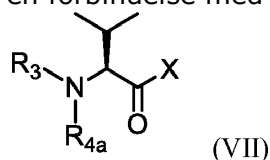
20

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 omfattende en kondenseringsreaksjon mellom en forbindelse med følgende formel (VI):

6

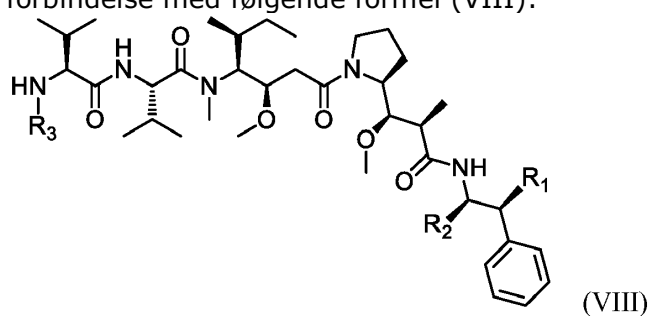


der R₁ og R₂ er som definert i krav 1, og
en forbindelse med følgende formel (VII):



5 der R₃ er som definert i krav 1, R_{4a} representerer en R₄-gruppe som definert krav
1, eventuelt i beskyttet form, og X er OH eller Cl.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket
som helst av kravene 1 til 8 omfattende en substitusjonsreaksjon mellom en
10 forbindelse med følgende formel (VIII):



der R₁, R₂ og R₃ er som definert i krav 1, og
en forbindelse med følgende formel (X):

15 R_{4a}-Y (X)

der R_{4a} representerer en R₄-gruppe som definert i krav 1, eventuelt i beskyttet
form, og Y er en fraspaltelig gruppe, slik som Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ eller O-
tosyl.

20

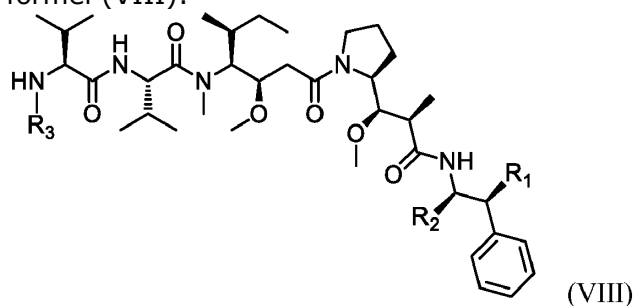
15. Fremgangsmåte for å fremstille en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 8, der R₄ representerer en -CH₂R_{4b}-gruppe der R_{4b}
representerer:

• en arylgruppe eller aryl-(C₁-C₇)alkylgruppe substituert med én eller flere grupper
25 valgt blant OH og NR₉R₁₀-grupper, der R₉ og R₁₀ er som definert i krav 1 eller

▪ en heterosyklus eller heterosyklus-(C₁-C₇)alkylgruppe eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt blant (C₁-C₆)alkyl, OH og NR₁₂R₁₃-grupper, der R₁₂ og R₁₃ er som definert i krav 1,

omfattende en reduktiv amineringsreaksjon mellom en forbindelse med følgende formel (VIII):

5



der R₁, R₂ og R₃ er som definert i krav 1, og en forbindelse med følgende formel (XI):

10



der R_{4b} er som tidligere definert.