



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2989088 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

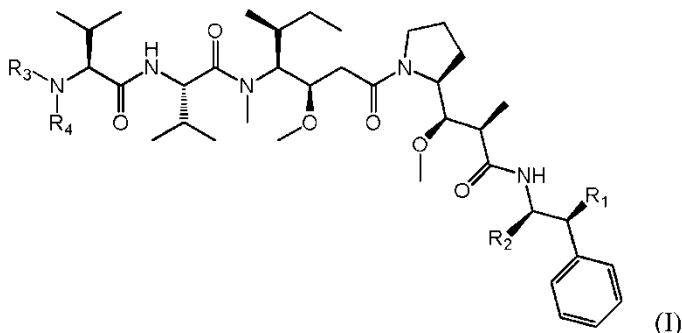
(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.27
(86)	European Application Nr.	14720946.4
(86)	European Filing Date	2014.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2013.04.25, FR, 1353793
(84)	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, FR-Frankrike
(72)	Inventor	PEREZ, Michel, 45 chemin de la Pique, F-81100 Castres, FR-Frankrike RILATT, Ian, 67 chemin de Montplaisir, F-81100 Castres, FR-Frankrike LAMOTHE, Marie, 12 rue du Commandant Prat, F-81100 Castres, FR-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:	EP-A1- 0 731 106, WO-A1-2011/154359, WO-A2-2012/059882, WO-A1-2012/123423, WO-A1-2012/166559, WO-A1-2012/041805

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):



hvor:

- $R_1 = \text{OH}$ og $R_2 = \text{metyl}$ eller

$R_1 = \text{H}$ og $R_2 = \text{COOH}$, COOMe eller tiazol-2-yl,

- R_3 er en $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylgruppe og

- R_4 er en fenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkylgruppe substituert med én gruppe valgt fra OH- og NR_9R_{10} -grupper med R_9 og R_{10} som hver uavhengig av hverandre representerer H eller en $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylgruppe, hvori fenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkylgruppen er bundet til resten av molekylet via sin $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkylenhet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

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

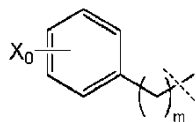
3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2, **karakterisert ved at** R_3 representerer en metylgruppe.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** R_4 representerer en fenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkylgruppe substituert med én gruppe på fenylenheten valgt blant OH og NR_9R_{10} .

5. Forbindelsen ifølge krav 4, **karakterisert ved at** R_4 representerer en fenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkylgruppe substituert med én NR_9R_{10} -gruppe på fenylenheten.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** R_4 har følgende formel:

2

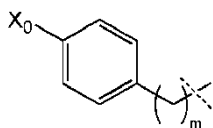


hvor X_0 representerer OH eller NR_9R_{10} og m er 1 eller 2.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, **karakterisert ved at** X_0 er NR_9R_{10} .

5

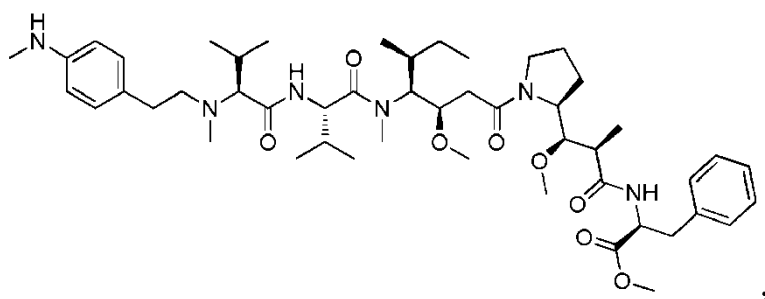
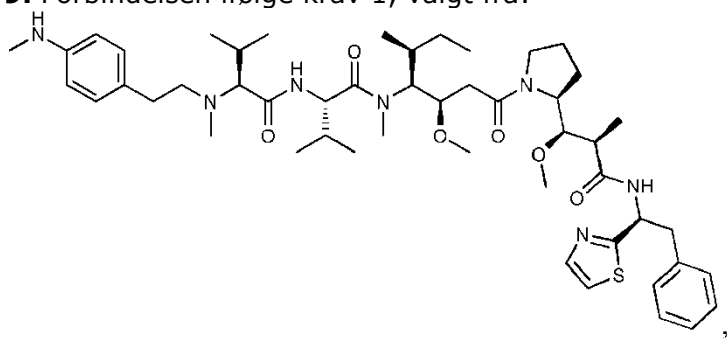
8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** R_4 har følgende formel:



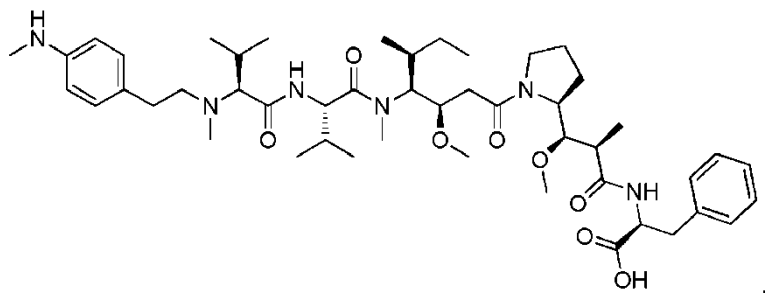
hvor X_0 representerer NR_9R_{10} og m representerer 1 eller 2.

10

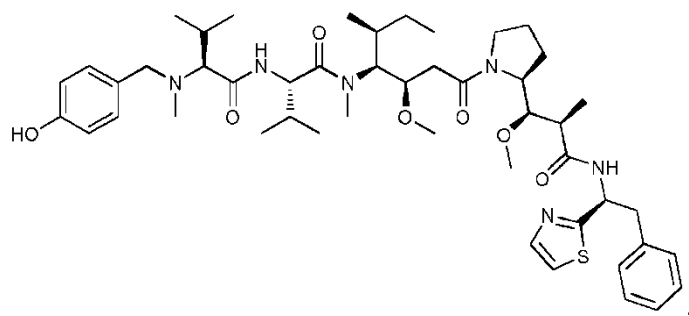
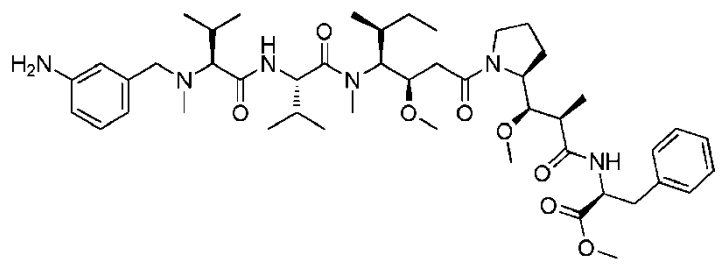
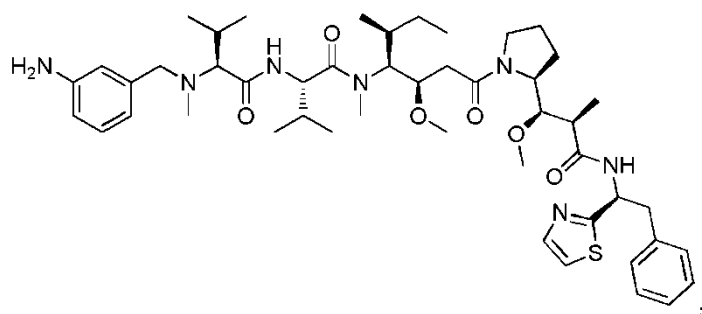
9. Forbindelsen ifølge krav 1, valgt fra:



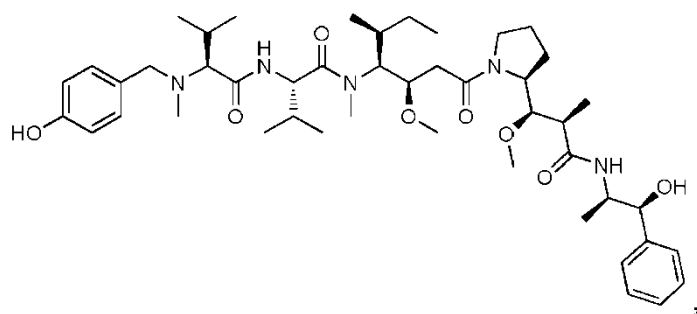
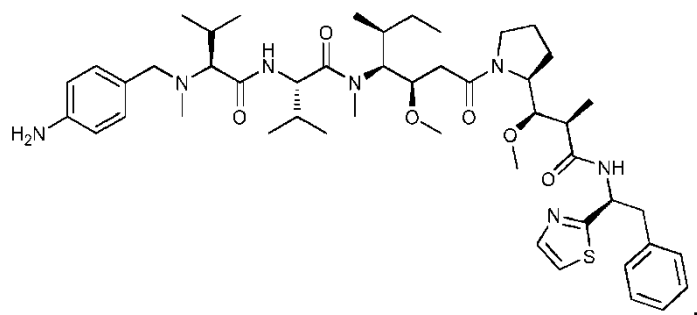
15



3

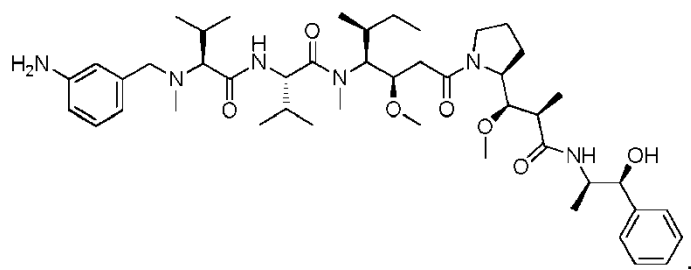
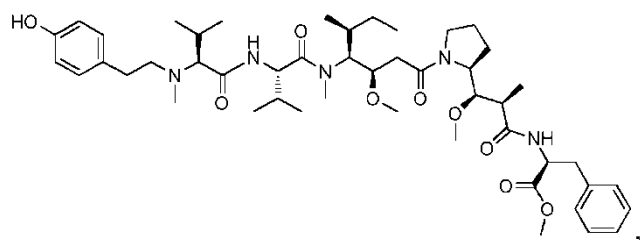
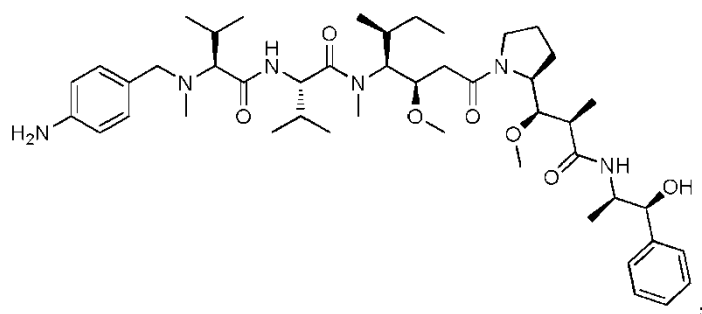


5

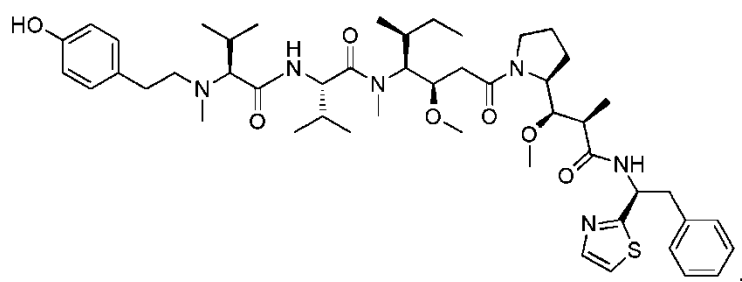
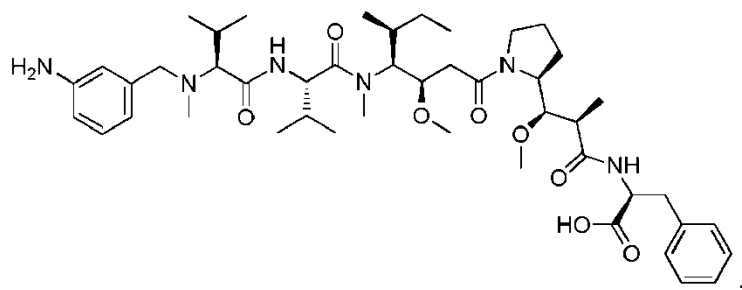


10

4

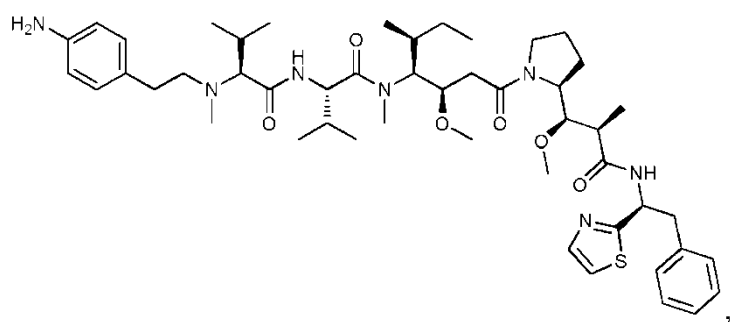
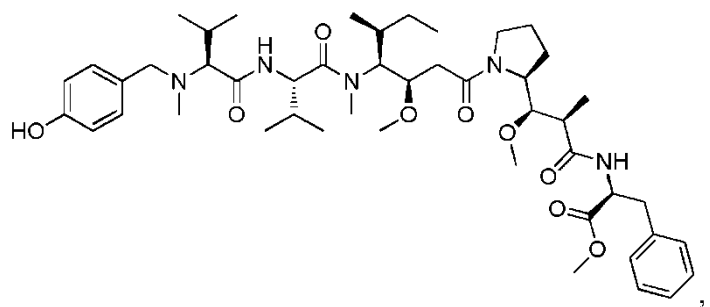
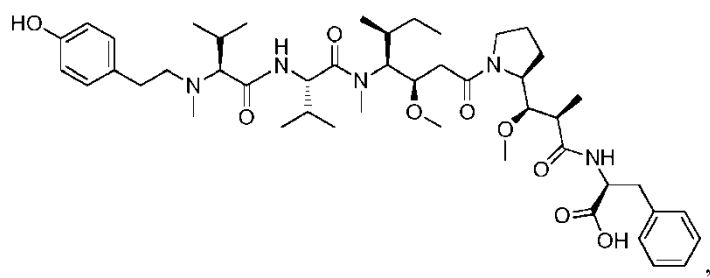


5

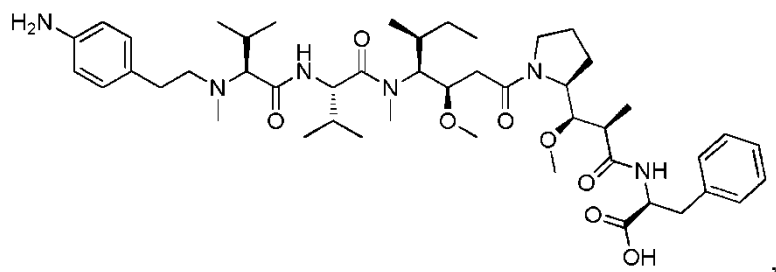
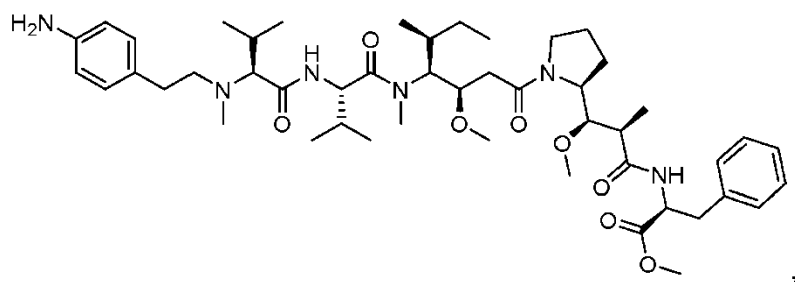


10

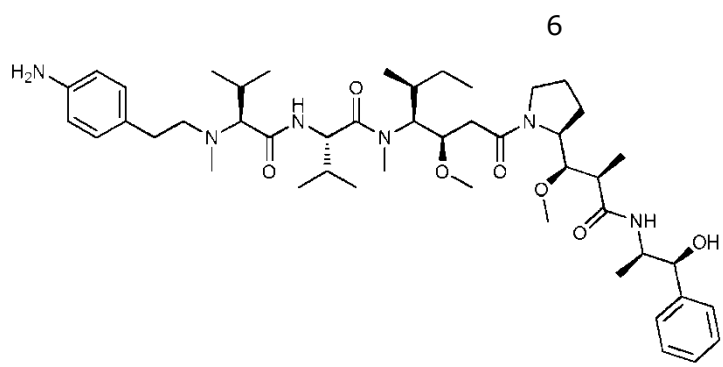
5



5



10



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

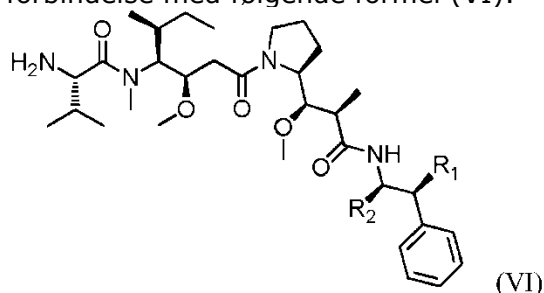
5 **10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 til anvendelse som et medisinsk produkt.

10 **11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 til anvendelse som medisinsk produkt beregnet på behandlingen av cancer eller godartede proliferative lidelser.

15 **12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

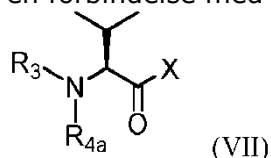
20 **13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, ytterligere omfattende en annen aktiv ingrediens, fordelaktig valgt blant cancermidler, særlig omfattende cytotoksiske cancermidler slik som navelbin, vinflunin, taksol, taksoter, 5-fluorouracil, metotreksat, doksorabycin, camptothecin, gemcitabin,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

25 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 omfattende en kondenseringsreaksjon mellom en forbindelse med følgende formel (VI):



hvor R₁ og R₂ er som definert i krav 1, og

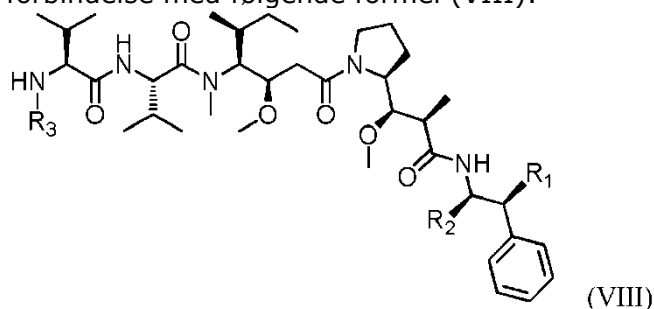
en forbindelse med følgende formel (VII):



hvor R_3 er som definert i krav 1, R_{4a} representerer en R_4 -gruppe ifølge krav 1, valgfritt i beskyttet form, og X er OH eller Cl.

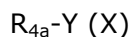
5

15. Fremgangsmåte for fremstilling av en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 omfattende en substitusjonsreaksjon mellom en forbindelse med følgende formel (VIII):



10

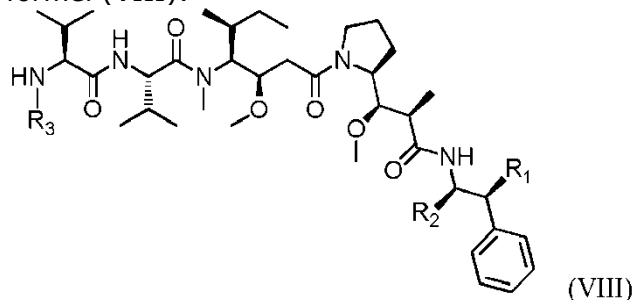
hvor R_1 , R_2 og R_3 er som definert i krav 1, og en forbindelse med følgende formel (X):



hvor R_{4a} representerer en R_4 -gruppe ifølge krav 1 valgfritt i beskyttet form, og Y er en fraspaltelig gruppe slik som Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 eller O-Tosyl.

15

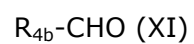
16. Fremgangsmåte for fremstilling av en formel (I)-forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor R_4 representerer en $-\text{CH}_2R_{4b}$ -gruppe med R_{4b} som representerer en fenyl- eller fenyl-metylgruppe substituert med én gruppe valgt fra OH og NR_9R_{10} -grupper, omfattende en reduktiv amineringsreaksjon mellom en forbindelse med følgende formel (VIII):



20

hvor R_1 , R_2 og R_3 er som definert i krav 1, og

en forbindelse med følgende formel (XI):



hvor R_{4b} er som tidligere defineret.