



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2994465 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.15
(86)	European Application Nr.	14725240.7
(86)	European Filing Date	2014.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.16
(30)	Priority	2013.05.10, GB, 201308409 2013.08.28, GB, 201315253
(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	Karus Therapeutics Limited, Genesis Building Library Avenue Harwell Campus, Oxfordshire OX11 0SG, Storbritannia
(72)	Inventor	SHUTTLEWORTH, Stephen Joseph, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia TOMASSI, Cyrille Davy, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia CECIL, Alexander Richard Liam, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia MACCORMICK, Somhairle, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia NODES, William John, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia

SILVA, Franck Alexandre, c/o Karus Therapeutics Limited93 Innovation DriveMilton
Park, AbingdonOxfordshire OX14 4RZ, Storbritannia

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

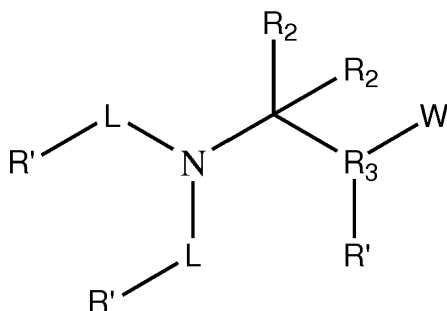
(54) Title **NOVEL HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-03/075929, WO-A1-2006/088949, WO-A1-2010/086646, WO-A2-2012/106343

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 formelen



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

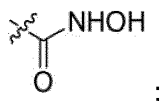
hver R' er uafhængig valgt fra H og QR_1 ;

hver Q er uafhængig valgt fra en binding, CO, CO₂, NH, S, SO, SO₂ eller O;

hver R₁ er uafhængig valgt fra H, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, aryl, heteroaryl, C₁-C₁₀-sykloalkyl, halogen, C₁-C₁₀-alkylaryl, C₁-C₁₀-alkylheteroaryl eller C₁-C₁₀-heterosykloalkyl;

hver L er uafhængig valgt fra en 5-10-leddet nitrogenholdig heteroaryl;

W er den sinkbindende gruppen -CONHOH med struktur:



hver R₂ er uafhængig hydrogen eller C₁ til C₆-alkyl; og

15 R₃ er en aryl eller heteroaryl;

hver aryl eller heteroaryl kan være substituert med opptil tre substituenten valgt fra C₁-C₆-alkyl, hydroksy, C₁-C₃-hydroksyalkyl, C₁-C₃-alkoksy, C₁-C₃-haloalkoksy, amino, C₁-C₃-monoalkylamino, C₁-C₃-bis-alkylamino, C₁-C₃-acylamino, C₁-C₃-aminoalkyl, mono(C₁-C₃ alkyl)amino-C₁-C₃-alkyl, bis(C₁-C₃-alkyl)amino C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-acylamino, C₁-C₃-alkylsulfonylamino, halogen, nitro, cyano, trifluormetyl, karboksy, C₁-C₃-alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, mono-C₁-C₃-alkylaminokarbonyl, bis-C₁-C₃-alkylaminokarbonyl, -SO₃H, C₁-C₃-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono-C₁-C₃-alkylaminosulfonyl og bis-C₁-C₃-alkylaminosulfonyl; og

25 hver alkyl, alkenyl eller alkynyl kan være substitueret med halogen, NH_2 , NO_2 eller hydroksyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor hver L er uavhengig valgt fra en 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heteroaryl, som eventuelt er kondensert til en benzen, fortrinnsvis hvor
5 L uavhengig er valgt fra pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oksadiazolyl, pyrazolyl, tiadiazolyl, pyrazinyl, benzofused tiazolyl, benzofused oksazolyl eller benzofused imidazolyl, fortrinnsvis er L uavhengig valgt fra pyridyl og pyrazinyl.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor i minst én,
10 fortrinnsvis begge L-grupper, er atomet som er direkte bundet til N et karbon, og minst ett nitrogenatom er direkte bundet til karbonet.

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst en L-gruppe er pyridinyl, oksadiazolyl, pyrazolyl, tiadiazolyl, pyrazinyl, benzofused tiazolyl,
15 benzofused oksazolyl eller benzofused imidazolyl, fortrinnsvis minst en L-gruppe er pyridyl eller pyrazinyl.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R₃ er fenylen eller fenylen substituert med et halogen, og/eller hvor minst en, fortrinnsvis begge, R₂ er
20 H.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R' som er bundet til L uavhengig er valgt fra H, C₁-C₁₀-alkyl eller O-(C₁-C₁₀-alkyl), halogen, C₁-C₁₀-heterosykloalkyl, aryl, trifluormetyl eller heteroaryl, fortrinnsvis hvor minst en R' er H,
25 halogen, CF₃, C₁-C₆-alkyl, aryl eventuelt substituert med halogen, heteroaryl eventuelt substituert med halogen eller heterosykloalkyl.

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst en av R' som er bundet til L er heterosykloalkyl.
30

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvor R' bundet til R₃ er hydrogen eller halogen.

9. Forbindelse ifølge krav 7, hvor minst en R' er C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med halogen, NH₂, NO₂ eller hydroksyl, fortrinnsvis hvor minst en R' er C₁-C₆-alkyl
35 eventuelt substituert med halogen.

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:

- 4-{[bis(pyridin-2-yl)amino]metyl}-N-hidroksybenzamid;
- 4-{[bis(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino]metyl}-2-fluor-N-hidroksybenzamid;
- 2-fluor-N-hidroksy-4-{[(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino]metyl}benzamid;
- 5 N-hidroksy-4-(((3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)(pyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hidroksy-4-(((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(pyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- 10 N-hidroksy-4-((pyridin-2-yl(1,3,4-tiadiazol-2-yl)amino)metyl) benzamid;
- N-hidroksy-4-((pyrazin-2-yl(pyridin-2-yl)amino)metyl) benzamid;
- N-hidroksy-4-(((5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)(pyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- 4-((benzo[d]oksazol-2-yl(pyridin-2-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 15 N-hidroksy-4-(((1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(pyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hidroksy-4-((pyridin-2-yl(1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino)metyl) benzamid;
- 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 20 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 25 4-((benzo[d]oksazol-2-yl(5-fluorpyridin-2-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;
- 4-(((4-(4-fluorfenyl)pyridin-2-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)metyl)-N-hidroksybenzamid;

- 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino)metyl)-N-hydroksybenzamid;
- 4-(((4-(4-fluorfenyl)pyridin-2-yl)(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino)metyl)-N-hydroksybenzamid;
- 5 4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(3-(trifluormetyl)-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino)metyl)-N-hydroksybenzamid;
- 4-(((4-(4-fluorfenyl)pyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino)metyl)-N-hydroksybenzamid;
- 4-((benzo[d]tiazol-2-yl(pyridin-2-yl)amino)metyl)-N-hydroksybenzamid;
- 10 N-hydroksy-4-((pyridin-2-yl(3-(trifluormetyl)-1,2,4-tiadiazol-5-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hydroksy-4-(((3-metoksypyridin-2-yl)-(5-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hydroksy-4-(((5-metoksypyridin-2-yl)(5-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- 15 N-hydroksy-4-(((3-metoksypyridin-2-yl)(5-morpholinopyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hydroksy-4-(((5-metoksypyridin-2-yl)(5-morpholinopyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- 20 N-hydroksy-4-((pyridin-2-yl(tieno[3,2-c] pyridin-4-yl)amino)metyl) benzamid;
- N-hydroksy-4-(((6-metylpyridin-2-yl)(5-morpholinopyridin-2-yl)amino)metyl)benzamid;
- N-hydroksy-4-{[(pyrazin-2-yl)(pyrimidin-4-yl)amino]metyl}benzamid;
- N-hydroksy-4-{[(pyrazin-2-yl)(pyrimidin-4-yl)amino]metyl}benzamid;
- 25 N-hydroksy-6-{[(pyrazin-2-yl)(pyrimidin-4-yl)amino]metyl}pyridin-3-karboksamid;
- 4-{[bis(pyrazin-2-yl)amino]metyl}-N-hydroksybenzamid;
- 4-{[bis(pyrazin-2-yl)amino]metyl}-3-fluor-N-hydroksybenzamid;

- 6-{{bis(pyrazin-2-yl)amino}metyl}-N-hydroksypyridin-3-karboksamid;
 N-hydroksy-4-{{(3-metoksypyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino}metyl} benzamid;
 3-fluor-N-hydroksy-4-{{(3-metoksypyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino}metyl} benzamid;
 5 N-hydroksy-6-{{(3-metoksypyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino}metyl} pyridin-3-karboksamid;
 N-hydroksy-4-{{(pyrazin-2-yl)(pyridazin-3-yl)amino}metyl} benzamid;
 3-fluor-N-hydroksy-4-{{(pyrazin-2-yl)(pyridazin-3-yl)amino}metyl} benzamid;
 N-hydroksy-4-{{(3-metyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)(pyrazin-2-yl)amino}metyl} benzamid;
 10 N-hydroksy-4-{{(4-metoksypyridin-2-yl)(pyrazin-2-yl)amino}metyl} benzamid;
 N-hydroksy-4-{{(pyrazin-2-yl)[6-(trifluormetyl)pyrazin-2-yl]amino}metyl} benzamid;
 4-{{[5-(6-aminopyridin-3-yl) pyridin-2-yl] (pyrazin-2-yl)amino}metyl}-N-hydroksybenzamid;
 15 4-{{[5-(2-aminopyridin-4-yl)pyridin-2-yl](pyrazin-2-yl)amino}metyl}-N-hydroksybenzamid;
 N-hydroksy-4-{{[5- [2-(metylamino)pyridin-4-yl] pyridin-2-yl](pyrazin-2-yl)amino}metyl} benzamid; eller
 20 N-hydroksy-4-{{(pyrazin-2-yl) [5-(pyridin-4-yl)pyridin-2-yl] amino}metyl} benzamid.

11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse i terapi.
 25
 12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor tilstanden er kreft, hjertehypertrofi, kronisk hjertesvikt, en inflammatorisk tilstand, en kardiovaskulær sykdom, en hemoglobinopati, en thalassemi, en sigdcelle sykdom, en CNS-lidelse, en autoimmun sykdom, diabetes, osteoporose, MDS, godartet prostatahyperplasi,
 30 endometriose, oral leukoplaki, en genetisk relatert metabolsk lidelse, en infeksjon, Rubens-Taybi, sårbart X-syndrom eller alfa-1-antitrypsinmangel, mer foretrukket hvor

tilstanden er kronisk lymfocytisk leukemi, brystkreft, prostatakreft, ovariecancer, mesotheliom, T-celle-lymfom, hjertehypertrofi, kronisk hjerteinfarkt, en inflammatorisk hudlidelse (spesielt psoriasis, akne eller eksem), en inflammatorisk muskuloskeletal tilstand (spesielt revmatoid artritt, juvenil reumatoid artritt, 5 ankylerende spondylitt eller slitasjegikt), eller en inflammatorisk tilstand av mage-tarmkanalen (spesielt inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøskolitt eller irritabel tarmsyndrom).

10 13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse i en fremgangsmåte for akselerasjon av sårheling, beskyttelse av hårsekkene eller som et immunosuppressivt middel.

15 14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

20 15. Produkt som inneholder (a) en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og (b) en annen inhibitor av HDAC, for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandling eller forebygging av en tilstand mediert av HDAC, eller (c) en annet kjemoterapeutisk eller antineoplastisk middel, for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandling eller forebygging av kreft.