



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3094628 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 241/18 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.12.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.08
(86)	European Application Nr.	15703321.8
(86)	European Filing Date	2015.01.16
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.23
(30)	Priority	2014.01.17, US, 201461928754 P 2014.05.09, US, 201461991129 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, Sveits
(72)	Inventor	CHEN, Christine Hiu-tung, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA CHEN, Zhuoliang, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA DORE, Michael, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA FORTANET, Jorge Garcia, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA KARKI, Rajesh, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA KATO, Mitsunori, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA LAMARCHE, Matthew J., Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA PEREZ, Lawrence Blas, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA SMITH, Troy Douglas, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA WILLIAMS, Sarah, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA

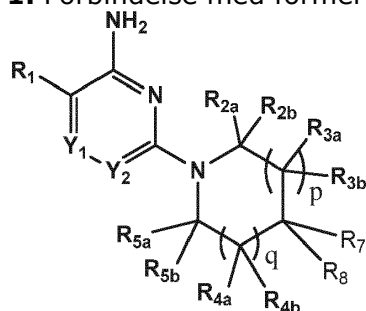
GIRALDES, John William, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
TOURE, Bakary-barry, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
SENDZIK, Martin, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **N-AZASPIROCYCLOALKANE SUBSTITUTED N-HETEROARYL COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF SHP2**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/027495, WO-A1-2008/110611, WO-A2-2005/117909, WO-A1-2014/160521, EP-A2- 0 799 617

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 formel I:****I**

5 der:

p er valgt fra 0 og 1;

q er valgt fra 0 og 1;

Y₁ er valgt fra CH og N;

Y₂ er valgt fra CR₆ og N;

10 R₁ er -XR_{1a}; hvori R_{1a} er valgt fra C₆₋₁₀aryl, C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl og en 5-9-ledet heteroarylgruppe inneholdende fra 1 til 4 heteroatomer eller grupper uavhengig valgt fra N, C(O), O og S; hvori arylen eller heteroarylen til R_{1a} er substituert med 1 til 5 R₉-grupper uavhengig valgt fra halo, amino, hydroksy, N₃, C₁₋₄alkyl, dimetyl-amino, hydroksysubstituert-C₁₋₄alkyl, halosubstituert-C₁₋₄alkyl og aminosubstituert-C₁₋₄alkyl; og X er valgt fra en binding, S(O)_m, O, C(O), COR₁₁, CR_{10a}R_{10b}, NR₁₁; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2;

15 hver R_{10a} og R_{10b} er uavhengig valgt fra halo og C₁₋₄alkyl; og R₁₁ er valgt fra hydrogen og C₁₋₄alkyl;

20 R_{2a} og R_{2b} er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

R_{3a} og R_{3b} er uavhengig valgt fra halo, karbonyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

R_{4a} og R_{4b} er uavhengig valgt fra hydrogen, halo, karbonyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

25 R_{5a} og R_{5b} er uavhengig valgt fra hydrogen, karbonyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

hvori to grupper valgt fra R_{2a}, R_{2b}, R_{3a}, R_{3b}, R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} og R₇ kan danne en 5- til 6-leddet umettet eller delvis mettet ring;

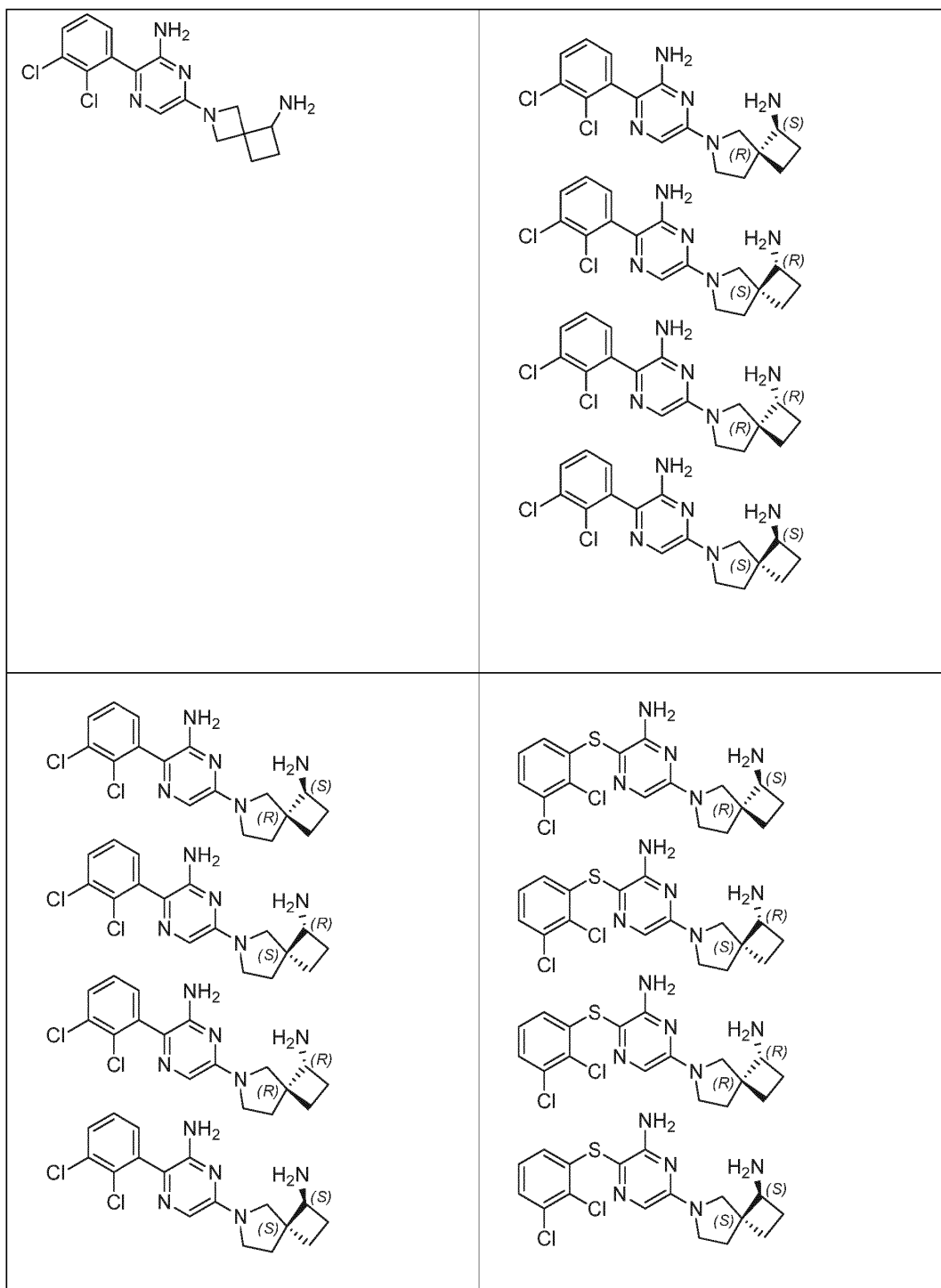
30 R₆ er valgt fra hydrogen, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino-karbonyl, halosubstituert C₁₋₄alkyl, halosubstituert C₁₋₄alkoksy, hydroksysubstituert C₁₋₄alkyl, aminosubstituert C₁₋₄alkyl, -S(O)₁₋₂R_{6a}, -C(S)R_{6a}, -C(O)NR_{6a}R_{6b}, -

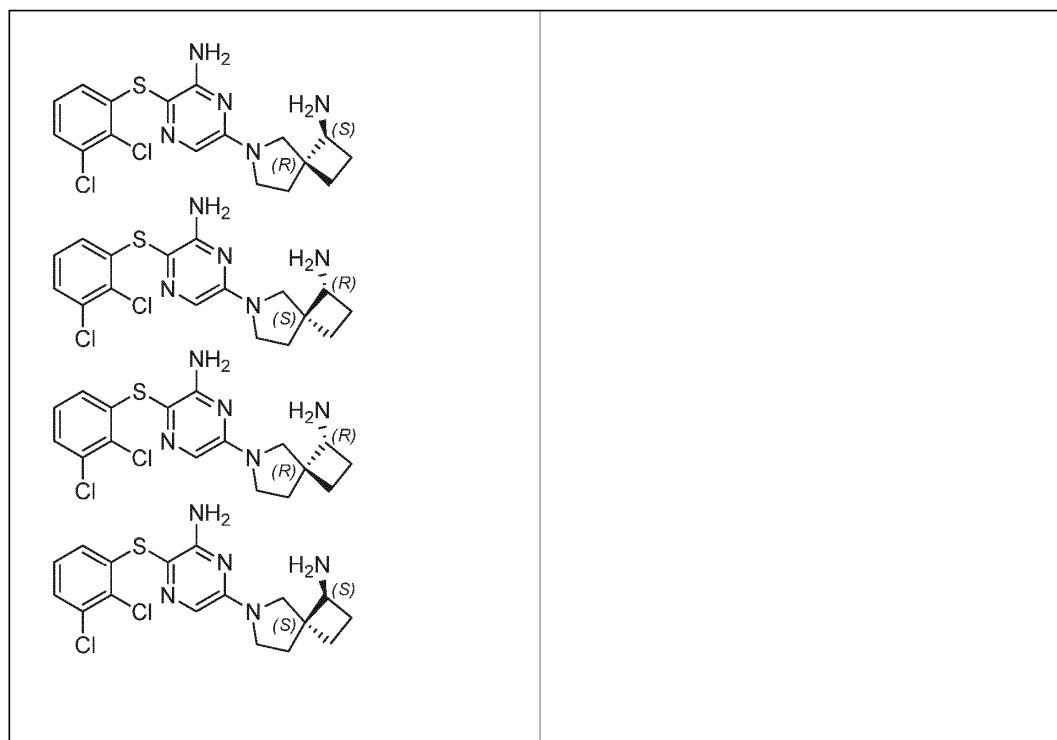
$C(NH)NR_{6a}R_{6b}$ og $-NR_{6a}C(O)R_{6b}$; hvori R_{6a} og R_{6b} er uavhengig valgt fra hydrogen og C_{1-4} alkyl;

5 R_7 og R_8 sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 3- til 7-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde 1 til 3 heteroatomer eller grupper uavhengig valgt fra N, C(O), O og S(O) $_m$; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2;

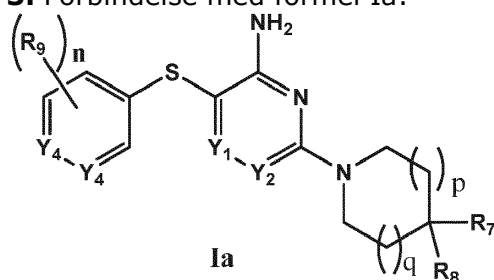
10 hvori den mettede ringen dannet av R_7 og R_8 kan være usubstituert eller substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra amino, hydroksy, metoksy, halo, metyl, metyl-amino og isobutyryloksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse med formel I ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra:





3. Forbindelse med formel Ia:



5

der:

n er valgt fra 1, 2, 3 og 4;

p er valgt fra 0 og 1;

q er valgt fra 0 og 1;

10 Y_1 er valgt fra CH og N;

Y_2 er valgt fra CR_6 og N; hver

Y_4 er uavhengig valgt fra N, C(O) og CR_9 ; hvori kun én Y_4 er C(O);

R_6 er valgt fra hydrogen, halo, metyl og amino-karbonyl;

15 R_7 og R_8 sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 3- til 7-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O) m ; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R_7 og

R₈ kan være usubstituert eller substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra amino, halo, hydroksy, amino-metyl og metyl-amino, eller

R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 5-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde 1 til 2 heteroatomer eller grupper uavhengig valgt fra N, O, C(O) og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2;

hvori den mettede ringen dannet av R₇ og R₈ er substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra amino, hydroksy, metoksy, halo, metyl, metyl-amino og isobutyryloksy, eller

R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 6-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og R₈ er substituert med en gruppe valgt fra amino, amino-metyl og metyl-amino, eller

R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 4-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og

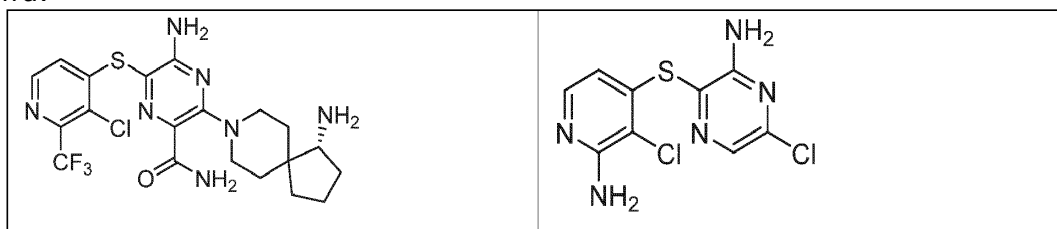
R₈ er substituert med en gruppe valgt fra amino, amino-metyl og metyl-amino;

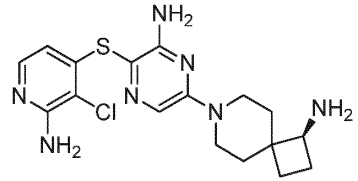
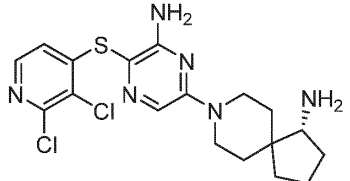
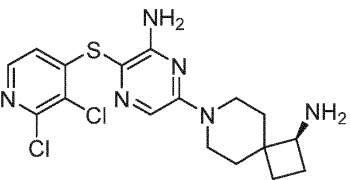
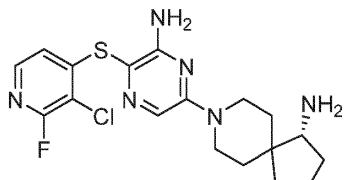
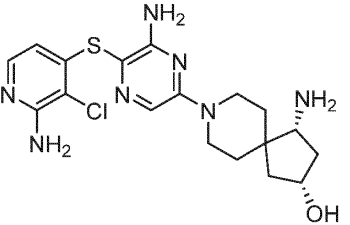
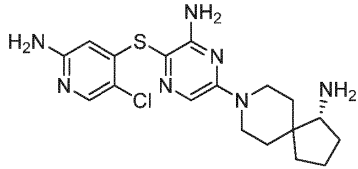
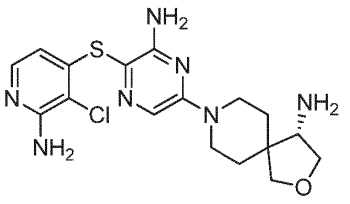
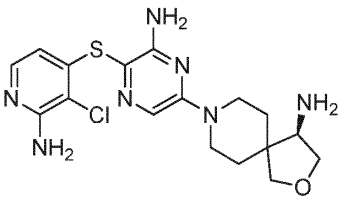
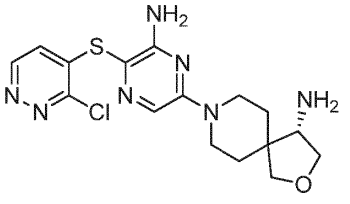
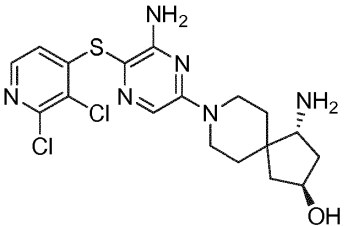
R₉ er valgt fra halo, amino, hydroksy, N₃, dimetyl-amino, C₁₋₄alkyl, halosubstituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -C(O)eller₁₀ og -NHC(O)R₁₀;

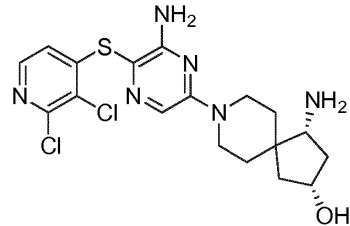
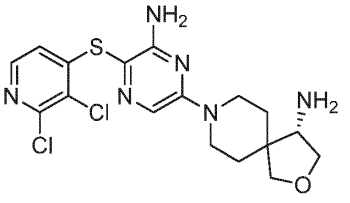
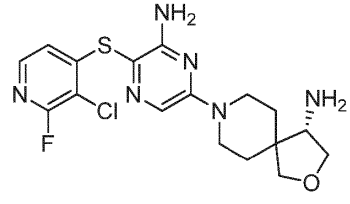
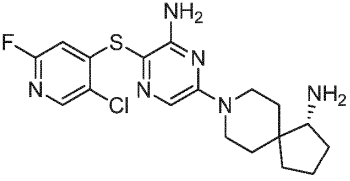
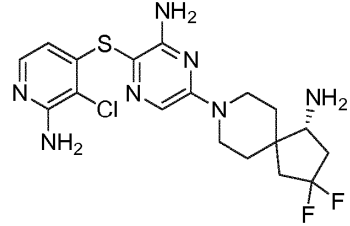
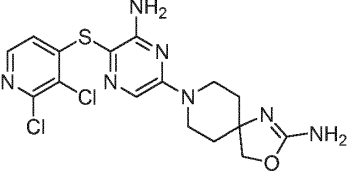
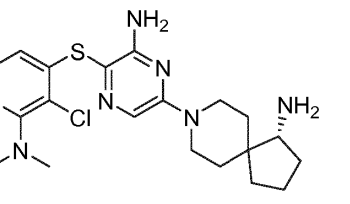
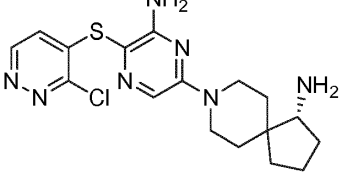
R₁₀ er valgt fra hydrogen, fenyl og naftyl; hvori fenylen til R₁₀ er usubstituert eller substituert med metoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

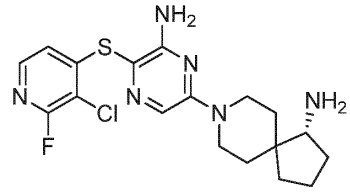
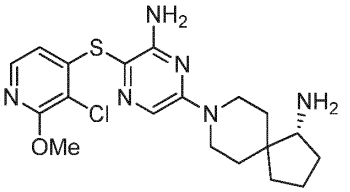
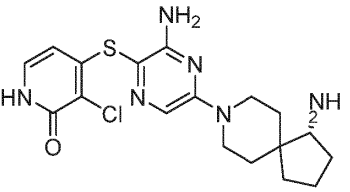
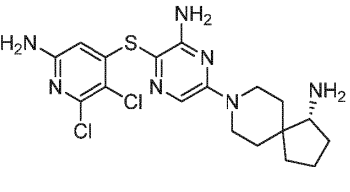
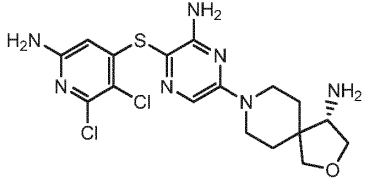
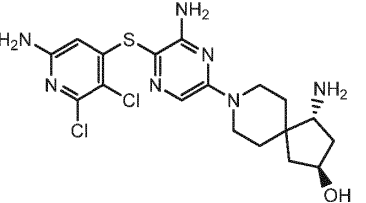
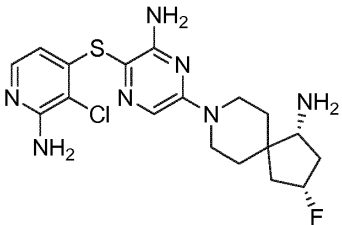
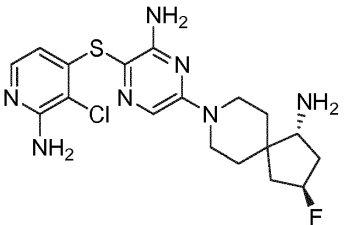
25

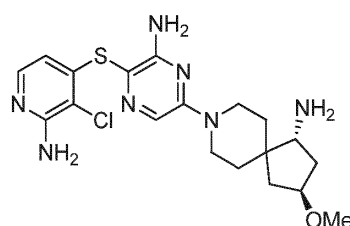
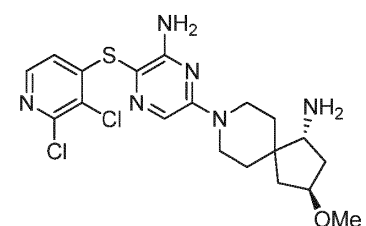
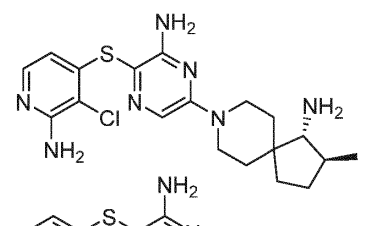
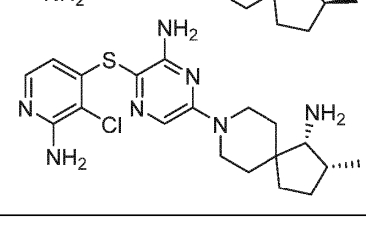
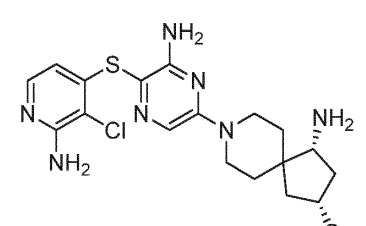
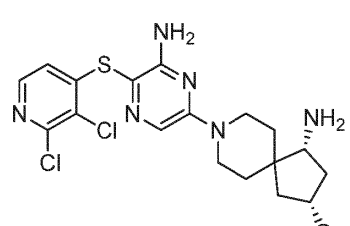
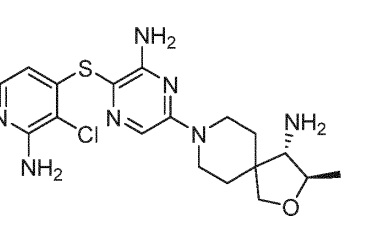
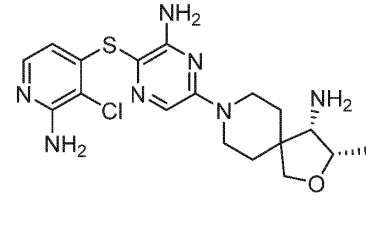
4. Forbindelsen ifølge krav 3 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, valgt fra:

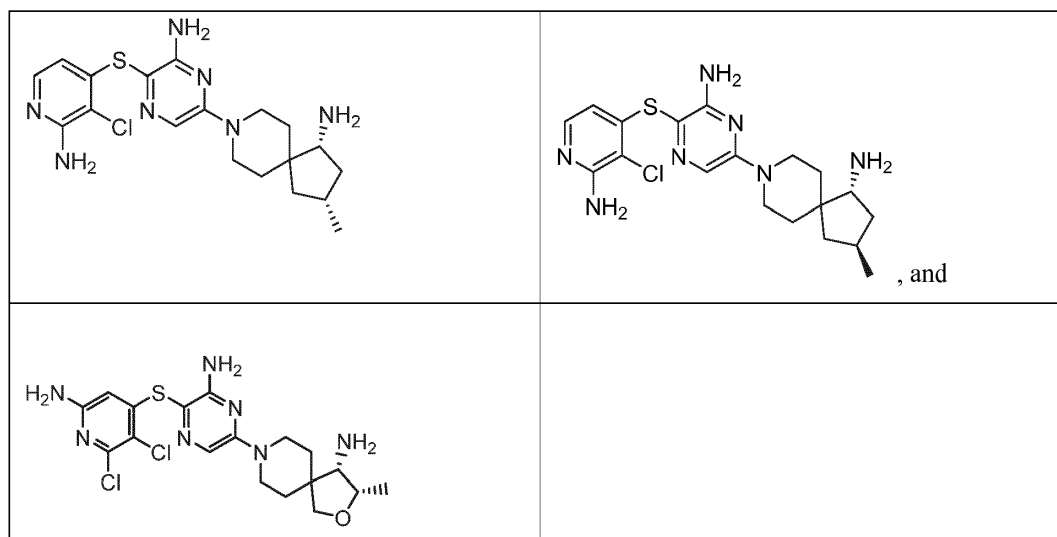


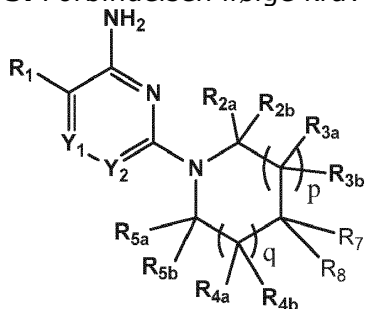
 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](O)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>	 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](O)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>
 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](F)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>	 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](F)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>
 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](F)(F)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>	 <chem>Nc1nc(NC2CC[C@H](O)C2)c3cc(Cl)nc3S1</chem>
 <chem>CN(C)C1=CC=C(NC2CC[C@H](N)C2)N=C3C(S1)=NC(=C)N3</chem>	 <chem>CN(C)C1=CC=C(NC2CC[C@H](N)C2)N=C3C(S1)=NC(=C)N3</chem>



5. Forbindelsen ifølge krav 1 med formel II:



5

II

der:

p er valgt fra 0 og 1;

q er valgt fra 0 og 1;

Y₁ er valgt fra CH og N;

10 Y₂ er valgt fra CR₆ og N;

R₁ er valgt fra C₆₋₁₀aryl, C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkenyl og en 5-9-ledet heteroarylgruppe inneholdende fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S; hvori arylen eller heteroarylen til R_{1a} er substituert med 1 til 5 R₉-grupper uavhengig valgt fra halo, amino, hydroksy, N₃, C₁₋₄alkyl, hydroksysubstituert-C₁₋₄alkyl, halosubstituert-C₁₋₄alkyl og aminosubstituert-C₁₋₄alkyl;

15

R_{2a} og R_{2b} er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

R_{3a} og R_{3b} er uavhengig valgt fra halo, karbonyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, amino, hydroksy, C₃₋₈sykloalkyl og C₁₋₄alkyl-amino;

R_{4a} og R_{4b} er uavhengig valgt fra hydrogen, halo, karbonyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, amino, hydroksy, C_{3-8} sykloalkyl og C_{1-4} alkyl-amino;

R_{5a} og R_{5b} er uavhengig valgt fra hydrogen, karbonyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, amino, hydroksy, C_{3-8} sykloalkyl og C_{1-4} alkyl-amino;

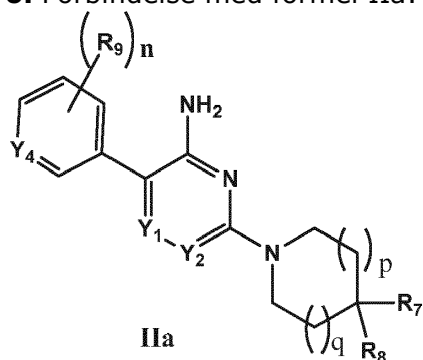
5 hvori to grupper valgt fra R_{2a} , R_{3a} , R_4 , R_5 , R_{6a} og R_{7a} kan danne en 5- til 6-leddet umettet eller delvis umettet ring;

R_6 er valgt fra hydrogen, halo, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoksy, amino-karbonyl, halosubstituert C_{1-4} alkyl, halosubstituert C_{1-4} alkoksy, hydroksysubstituert C_{1-4} alkyl og aminosubstituert C_{1-4} alkyl;

10 R_7 og R_8 sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 3- til 7-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O) m ; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R_7 og

15 R_8 kan være usubstituert eller substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra amino, halo, hydroksy, amino-metyl og metyl-amino; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse med formel IIa:



der:

n er valgt fra 1, 2, 3 og 4;

p er valgt fra 0 og 1;

q er valgt fra 0 og 1;

25 Y_1 er valgt fra CH og N;

Y_2 er valgt fra CR_6 og N;

Y_4 er valgt fra N og CR_9 ;

R_6 er valgt fra hydrogen, halo, metyl og amino-karbonyl;

30 R_7 og R_8 sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 3- til 7-leddet mettet eller delvis umettet ring som eventuelt kan inneholde et

heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og

R₈ kan være usubstituert eller substituert med en gruppe valgt fra amino, amino-metyl og metyl-amino, eller

5 R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 5-leddet mettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og R₈ er substituert med en gruppe valgt fra amino, amino-metyl og metyl-amino, eller

10 R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 6-leddet mettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og R₈ er substituert med en gruppe valgt fra amino, amino-metyl og metyl-amino, eller

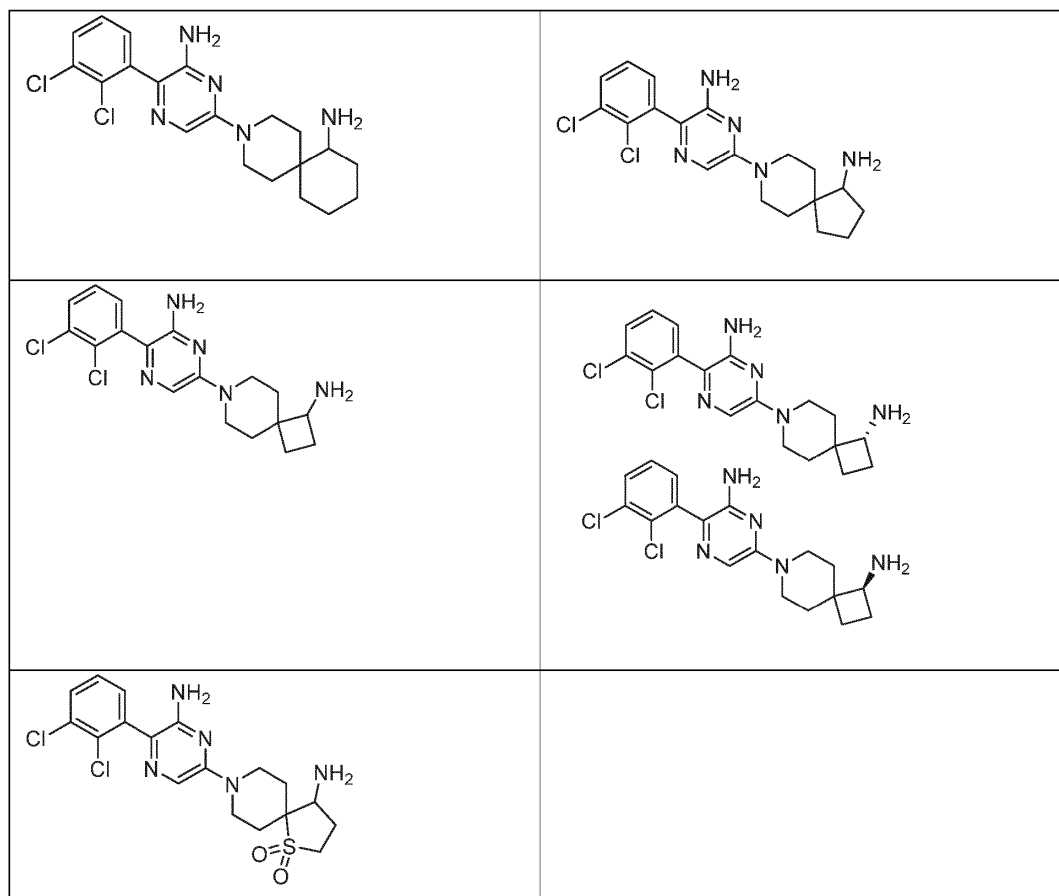
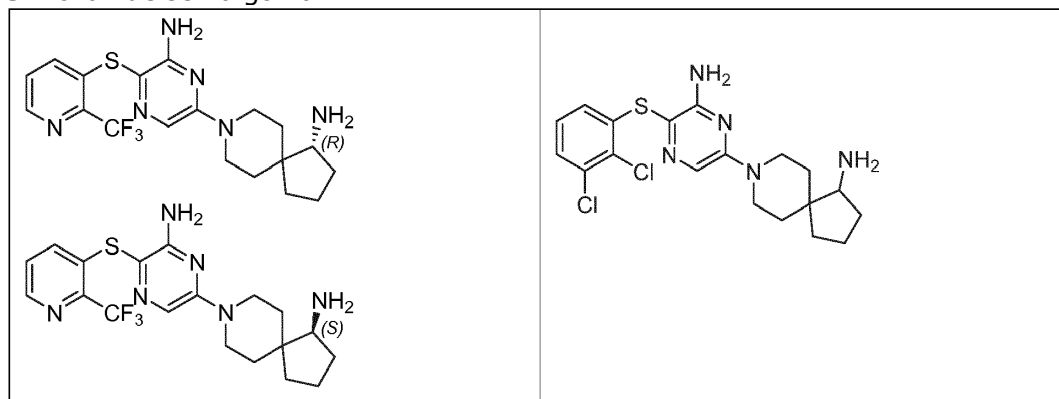
15 R₇ og R₈ sammen med karbonatomet som de begge er festet til, danner en 4-leddet mettet ring som eventuelt kan inneholde et heteroatom valgt fra N, O og S(O)_m; hvori m er valgt fra 0, 1 og 2; hvori den mettede ringen dannet av R₇ og R₈ er substituert med amino;

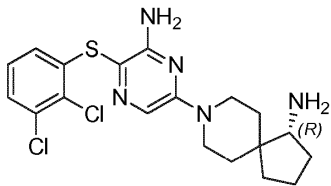
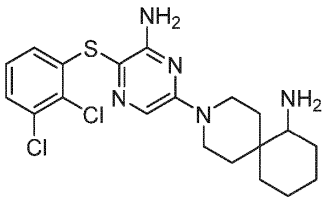
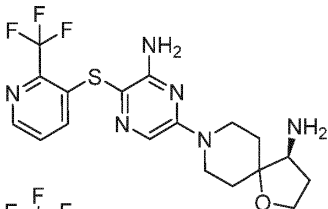
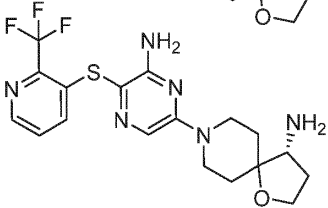
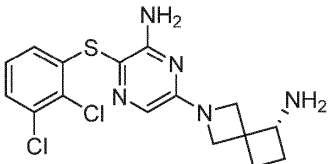
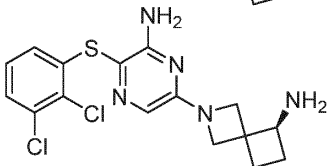
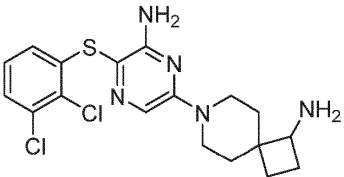
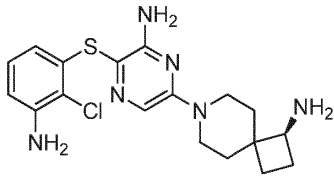
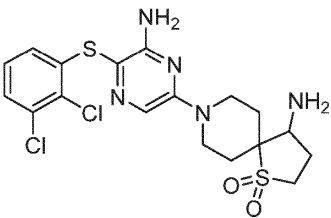
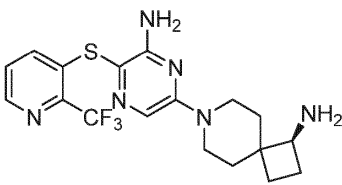
20 R₉ er valgt fra halo, amino, hydroksy, N₃, C₁₋₄alkyl, halosubstituert-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoksy, -C(O)eller₁₀ og -NHC(O)R₁₀;

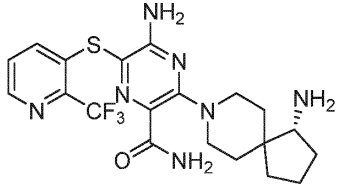
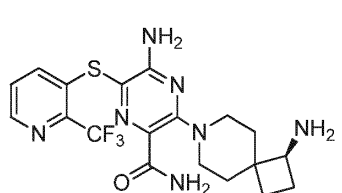
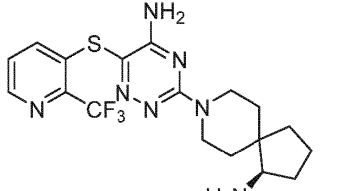
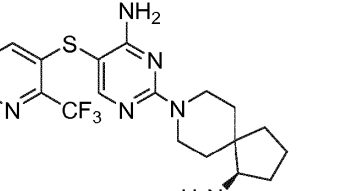
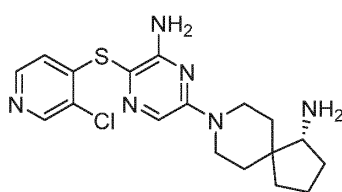
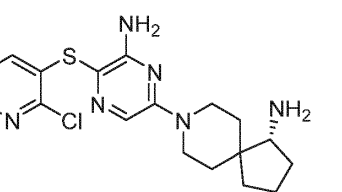
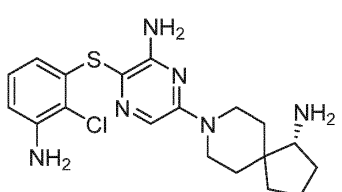
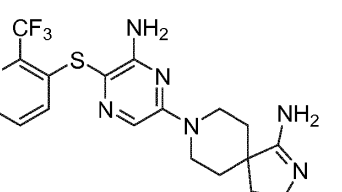
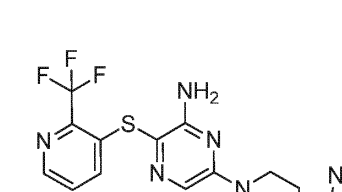
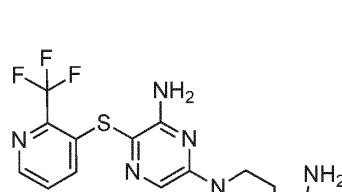
R₁₀ er valgt fra hydrogen, fenyl og naftyl; hvori fenylene til R₁₀ er usubstituert eller substituert med metoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

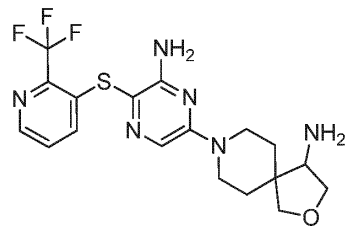
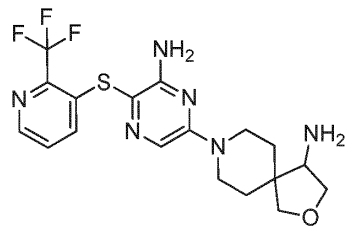
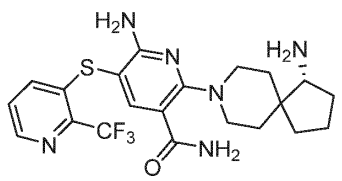
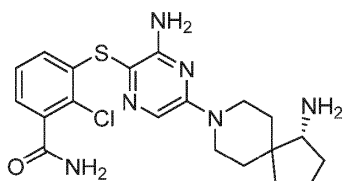
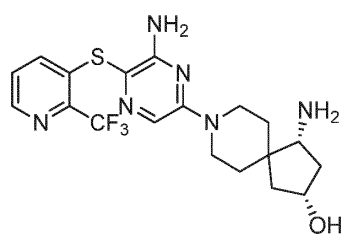
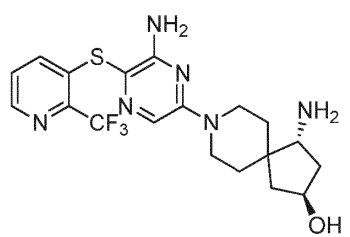
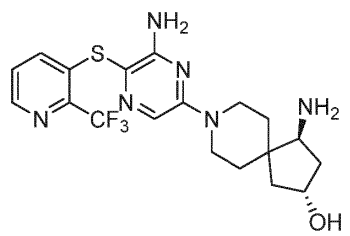
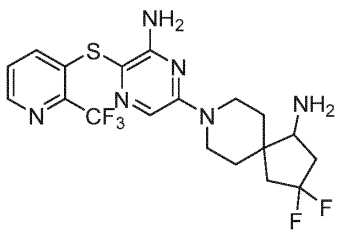
25 **7.** Forbindelse ifølge krav 6 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, valgt fra:

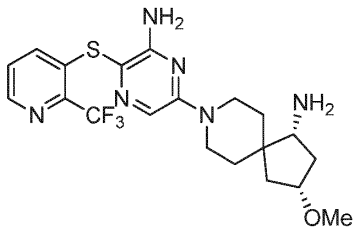
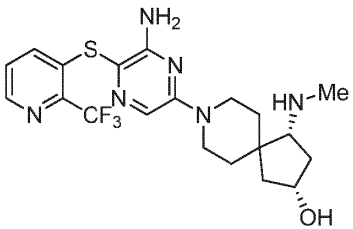
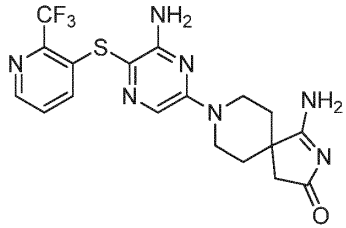
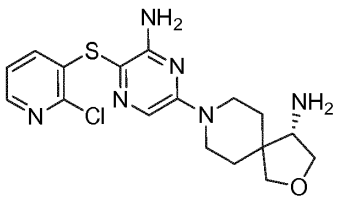
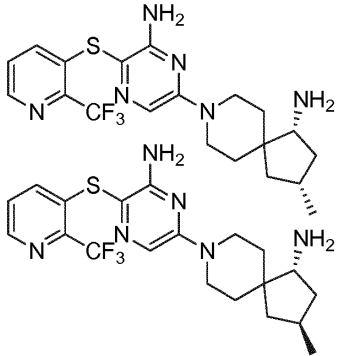
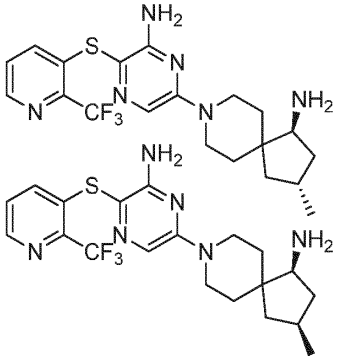
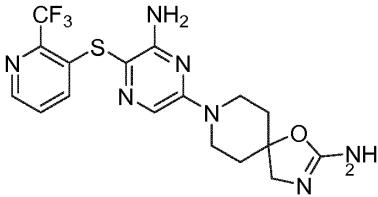
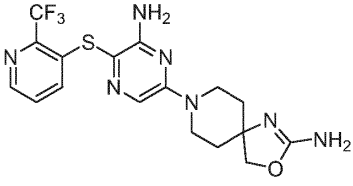
13

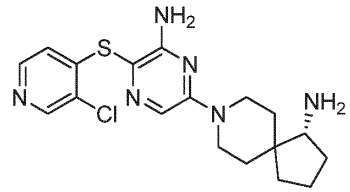
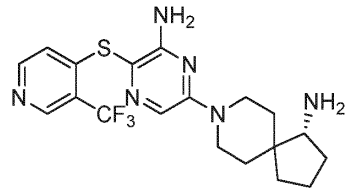
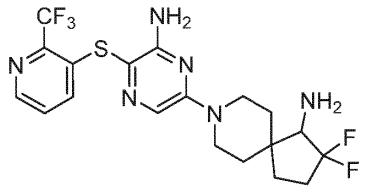
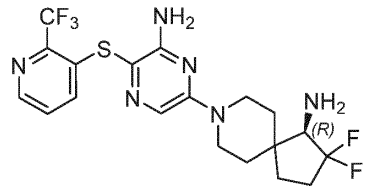
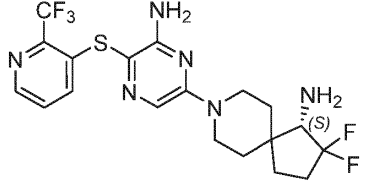
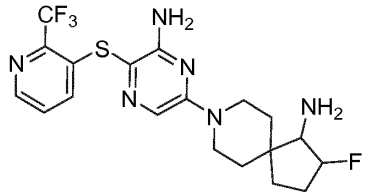
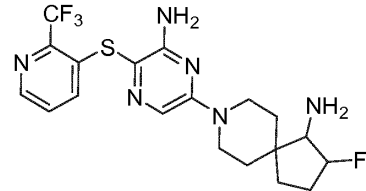
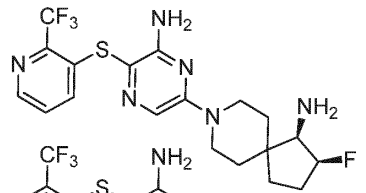
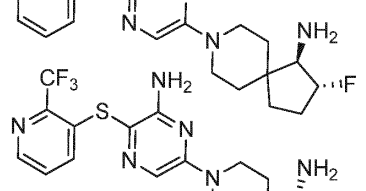
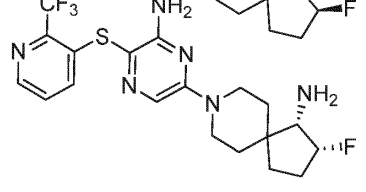
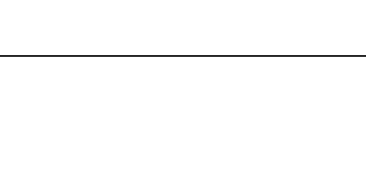
**8. Forbindelse valgt fra:**

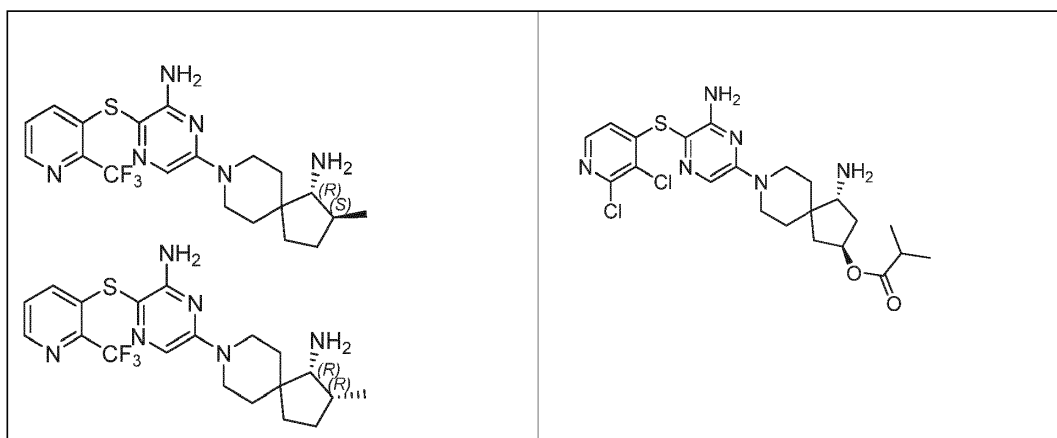
	
 	 
	
	

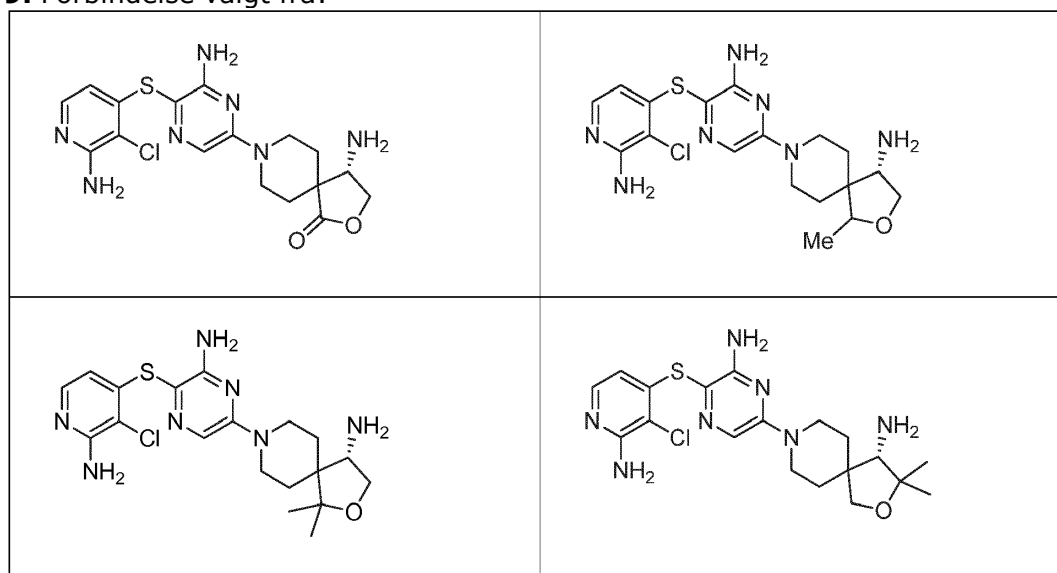
	
	
	
	

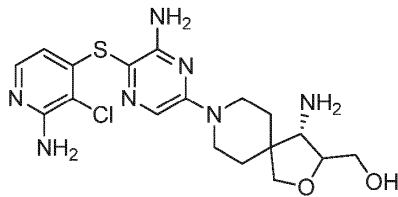
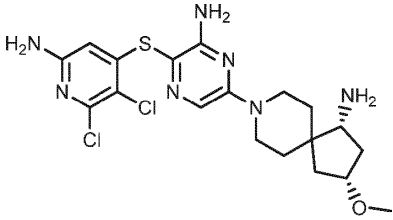
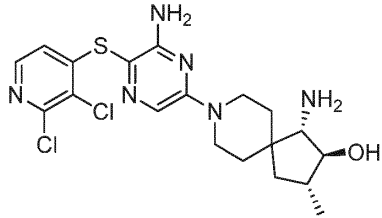
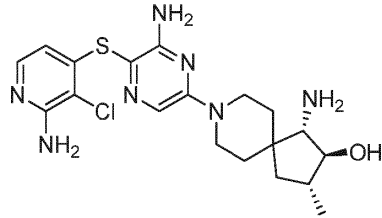
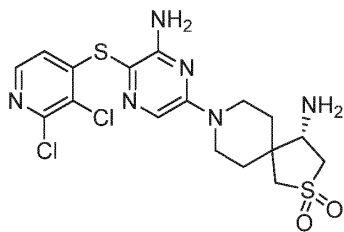
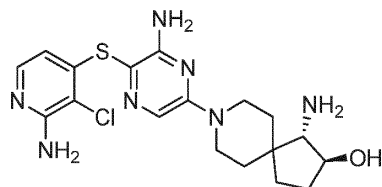
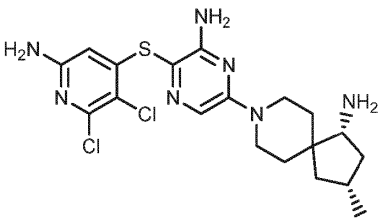


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse valgt fra:

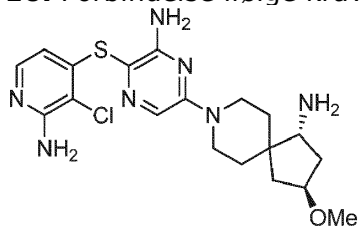


20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

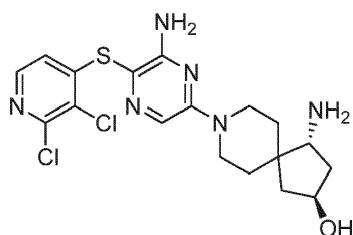
10. Forbindelse ifølge krav 4, som er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

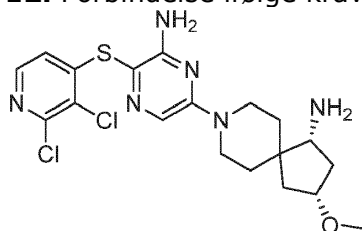
11. Forbindelse ifølge krav 4, som er:

21



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

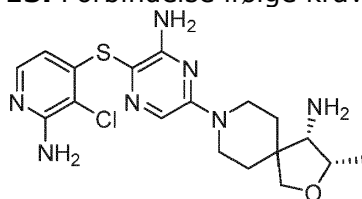
12. Forbindelse ifølge krav 4, som er:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

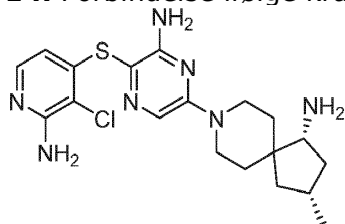
13. Forbindelse ifølge krav 4, som er:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge krav 4, som er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

15. Farmasøytisk forbindelse omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

20

16. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av en sykdom eller lidelse mediert av aktiviteten til SHP2.

5 **17.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse ifølge krav 16, hvori sykdommen eller lidelsen mediert av aktiviteten til SHP2 er valgt fra Noonan-syndrom, Leopard-syndrom, juvenile myelomonocytiske leukemier, nevroblastom, melanom, akutt myeloidleukemi, brystkreft, spiserørskreft, lungekreft, tykktarmskreft, hodekreft, nevroblastom, plateepitelkarsinom i hode og hals, gastrisk karsinom, anaplastisk storcellet lymfom og glioblastom.

10 **18.** Kombinasjon av en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-14 og én eller flere farmasøytisk aktive forbindelser.

15 **19.** Kombinasjon ifølge krav 18, hvori den andre farmasøytisk aktive forbindelsen eller forbindelsene er for anvendelse i behandlingen av kreft.

20 **20.** Kombinasjon ifølge krav 18, hvori den andre farmasøytisk aktive forbindelsen eller forbindelsene er valgt fra en vinkaalkaloid, paclitaxel, docetaxel, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vinflunin, cisplatin, 5-fluoruracil, 5-fluor-2-4(1 H,3H)-pyrimidinedion (5FU), flutamid og gemcitabin.