



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3121175 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	15765525.9
(86)	European Filing Date	2015.03.16
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.25
(30)	Priority	2014.03.17, JP, 2014053235
(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	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103- 8426, Japan
(72)	Inventor	KANNO, Osamu, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan WATANABE, Jun, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan HORIUCHI, Takao, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan NAKAO, Akira, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan SUZUKI, Keisuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan YAMASAKI, Tomonori, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-16- 13KitakasaiEdogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan ADACHI, Nobuaki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANYLIMITED1-2- 58HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

HONMA, Daisuke, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
 HAMADA, Yoshito, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

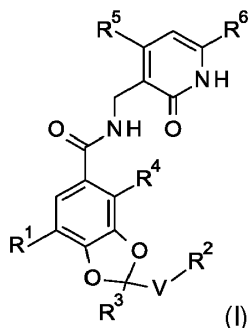
(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	1,3-BENZODIOXOLE DERIVATIVES AS EZH1 AND/OR EZH2 INHIBITORS
(56)	References	
	Cited:	WO-A1-2013/067296 WO-A2-2009/006577 WO-A1-2014/077784 WO-A2-2013/173441 WO-A1-2013/075084 WO-A1-2014/055634 WO-A1-2013/067302 KONZE, KYLE D. ET AL.: 'An Orally Bioavailable Chemical Probe of the Lysine Methyltransferases EZH2 and EZH1' ACS CHEMICAL BIOLOGY vol. 8, no. 6, 21 June 2013, pages 1324 - 1334, XP055106961

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 representert med den generelle formelen (I) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:



hvor

R¹ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe som eventuelt har 1 til 3 halogenatomer, en C₁-C₆-alkoksygruppe som eventuelt har 1 til 3 halogenatomer, en C₃-C₆-sykloalkylgruppe, en C₁-C₆-alkylkarbonylgruppe, en C₂-C₆-alkenylgruppe, en C₂-C₆-alkynylgruppe, en C₃-C₆-sykloalkenylgruppe, en fenylgruppe, en 5- eller 6-leddet aromatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, eller en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som eventuelt har en umettet binding i en del av ringen og som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, hvori fenylgruppen, den 5- eller 6-leddede aromatiske heterosykliske gruppen, og den 5- eller 6-leddede alifatiske heterosykliske gruppen eventuelt har en umettet binding i en del av ringen som hver eventuelt har 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppe A beskrevet nedenfor,

V representerer en enkeltbinding, en C₁-C₆-alkylengruppe eller en oksy-C₁-C₆-alkylengruppe,

R² representerer et hydrogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe, en C₃-C₆-sykloalkylgruppe, en bisyklo-C₅-C₈-sykloalkylgruppe, en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 til 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, eller en spiroringgruppe som inneholder to ringer spirofusert uavhengig valgt fra gruppen som består av en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk ring som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom og en C₃-C₆-sykloalkylring, hvori C₁-C₆-alkylgruppen, C₃-C₆-sykloalkylgruppen, bisyklo-C₅-C₈-sykloalkylgruppen, den 5- eller 6-leddede alifatiske heterosykliske gruppen og spiroringgruppen hver eventuelt har 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppe C beskrevet nedenfor,

R³ representerer en C₁-C₆-alkylgruppe,

R⁴ representerer et halogenatom eller en C₁-C₆-alkylgruppe som eventuelt har 1 til 3 halogenatomer,

R⁵ representerer en C₁-C₆-alkylgruppe eller en C₁-C₆-alkoksygruppe,

5 R⁶ representerer en C₁-C₆-alkylgruppe,

gruppe A består av et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe, en C₁-C₆-alkoksygruppe og en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, hvori C₁-C₆-alkylgruppen, C₁-C₆-alkoksygruppen, og den 5- eller 6-leddede

10 alifatiske heterosykliske gruppen hver eventuelt har 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra gruppe B beskrevet nedenfor,

gruppe B består av et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe og en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, og

15 gruppe C består av en hydroksygruppe, en formylgruppe, en C₁-C₆-alkylgruppe, en C₁-C₆-alkylkarbonylgruppe, en C₁-C₆-alkoksygruppe, en C₁-C₆-alkylsulfonylgruppe, -NR²⁰R²¹, en C₁-C₆ alkoksy-C₁-C₆-alkylgruppe, en di-C₁-C₆-alkylamino-C₁-C₆-alkylgruppe og en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 eller 2

heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, hvori R²⁰ og R²¹ hver uavhengig representerer et

20 hydrogenatom, en formylgruppe eller en C₁-C₆-alkylgruppe.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, hvori i formel (I),

25 representerer R¹ et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₆-alkylgruppe, en C₁-C₆-alkoksygruppe, en C₃-C₆-sykloalkylgruppe, en C₂-C₆-alkenylgruppe, en C₂-C₆-alkynylgruppe, en fenylgruppe, en C₃-C₆-sykloalkenylgruppe, en 5- eller 6-leddet aromatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom, eller en

30 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som eventuelt har en umettet binding i en del av ringen og som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

35 R¹ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en metylgruppe, en etylgruppe, en metoksygruppe, en etoksygruppe, en syklopropylgruppe, en vinylgruppe, en acetylengruppe, en fenylgruppe, en sykloheksenylgruppe, en dihydropyranylgruppe eller

en tiazolylgruppe.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, hvori

- 5 R^2 representerer en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_3 - C_6 -sykloalkylgruppe eller en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som i ringen har 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av et nitrogenatom, et oksygen atom, og et svovelatom, hvori C_1 - C_6 -alkylgruppen, C_3 - C_6 -sykloalkylgruppen og den 5- eller 6-leddede alifatiske heterosykliske gruppen hver eventuelt har 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra
- 10 gruppen som består av en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_1 - C_6 -alkylsulfonylgruppe, en C_1 - C_6 -alkylaminogruppe og en di- C_1 - C_6 -alkylaminogruppe.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, hvori

- 15 V representerer en enkeltbinding eller en metylengruppe, R^2 representerer en metylgruppe, en sykloheksylgruppe, en tetrahydropyranylgruppe eller en piperidylgruppe og R^3 representerer en metylgruppe, hvori sykloheksylgruppen, tetrahydropyranylgruppen og piperidylgruppen hver har en substituent uavhengig valgt fra gruppen som består av
- 20 en metylgruppe, en etylgruppe, en etylsulfonylgruppe, en metylaminogruppe, en dimetylaminogruppe og en etylmetylaminogruppe.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en forbindelse valgt fra den følgende gruppen eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

- 25 7-brom-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
(2R)-7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 30 7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 35 7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-2,4-dimetyl-N-[(6-metyl-2-okso-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
7-brom-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-[trans-4-[N-etyl(N-metyl)amino]sykloheksyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,

- 7-brom-2-[[cis-4-(dimetylamino)sykloheksyl]metyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 7-klor-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[trans-4-(metylamino)sykloheksyl]-1,3-benzodioksol-5-karboksamid, 7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 5 (2R)-7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 10 7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-fluor-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 15 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- (2S)-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 4,7-diklor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 20 7-(syklopenten-1-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-fenyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 25 7-(sykloheksen-1-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-vinyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 30 2-(trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl)-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etylnyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 7-syklopropyl-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
- 35 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid og
- 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid.

7. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen velges fra den følgende gruppen eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

- 7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 (2R)-7-brom-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 (2R)-7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 (2S)-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 4,7-diklor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid,
 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid og
 2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er (2R)-7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid eller et farmakologisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er (2R)-7-klor-2-[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioksol-5-karboksamid-p-toluensulfonat.

30

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandling.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav som en aktiv bestanddel.

35

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for anvendelse som en EZH1- og/eller EZH2-

enzymaktivitetsinhibitor.

- 5 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for anvendelse som et terapeutisk middel for svulster som er i stand til å behandle svulsten ved å inhibere EZH1- og/eller EZH2-enzymaktivitet.
- 10 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for anvendelse som et anti-tumormiddel.
- 10 **15.** Forbindelsen eller det farmakologisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori svulsten er lymfom, en rhabdoid svulst, leukemi, lungekreft, magekreft, prostatakreft, kolorektalkreft, eggstokkreft eller leverkreft.