



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3157915 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 401/14 (2006.01)**  
**A61K 31/47 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07D 401/06 (2006.01)**  
**C07D 405/14 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

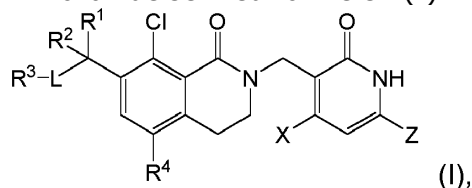
---

- (21) Translation Published 2019.06.17
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.02.27
- (86) European Application Nr. 15730290.2
- (86) European Filing Date 2015.06.05
- (87) The European Application's Publication Date 2017.04.26
- (30) Priority 2014.06.17, US, 201462013410 P  
2015.05.04, US, 201562156533 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
- Designated Validation States: MA
- (73) Proprietor Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
- (72) Inventor COLLINS, Michael, Raymond, 17330 Campillo Drive, San Diego, California 92128, USA  
KANIA, Robert, Steven, 10670 Haven Brook Place, San Diego, California 92030, USA  
KUMPF, Robert, Arnold, 3280 Avenida Anacapa, Carlsbad, California 92009, USA  
KUNG, Pei-Pei, 5504 Shannon Ridge Lane, San Diego, California 92130, USA  
RICHTER, Daniel, Tyler, 2220 Chicago Street, San Diego, California 92110, USA  
SUTTON, Scott, Channing, 11660 Weatherwood Place, San Diego, California 92131, USA  
WYTHES, Martin, James, 756 North Granados Avenue, Solana Beach, California 92075, USA
- (74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge
- 
- (54) Title **SUBSTITUTED DIHYDROISOQUINOLINONE COMPOUNDS**

## (56) References

Cited: WO-A1-2014/097041  
WO-A1-2012/142513

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 (I):**

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
hvori:

R<sup>1</sup> er valgt fra gruppen som består av F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, C(O)R<sup>5</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddet heterosyklyl og 5-12-leddet heteroaryl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>6</sup>, og hver nevnte C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddete heterosyklyl eller 5-12-leddete heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> er H, F eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

L er en binding eller et C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen;

R<sup>3</sup> er valgt fra gruppen som består av C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, OH, CN, C(O)R<sup>8</sup>, COOR<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> OR<sup>12</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddet heterosyklyl og 5-12-leddet heteroaryl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>6</sup>, og hver nevnte C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddete heterosyklyl eller 5-12-leddete heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> er H, halo eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>14</sup>;

hver R<sup>6</sup> uavhengig er OH, F, CN eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;

hver R<sup>7</sup> uavhengig er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, OH, F, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, =O eller C(O)R<sup>13</sup>;

R<sup>8</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>14</sup>;

R<sup>9</sup> er H eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>14</sup>;

R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> uavhengig er H eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>14</sup>;

R<sup>12</sup> er valgt fra gruppen som består av C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddet heterosyklyl og 5-12-leddet heteroaryl, hvor hver nevnte C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-sykloalkyl, 3-12-leddete

heterosyklyl eller 5-12-leddete heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere  $R^7$ ;

hver  $R^{13}$  uavhengig er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, hvor hver nevnte  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eventuelt er substituert med én eller flere  $R^{15}$ ;

5 hver  $R^{14}$  og  $R^{15}$  uavhengig er OH, F, CN eller  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; og

X og Z uavhengig er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -fluoralkyl,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller  $C_1$ - $C_4$ -fluoralkoksy.

10 **2.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 1, hvori  $R^2$  er H.

**3.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 1 eller 2, hvori  $R^4$  er Cl, F, Br eller  $CH_3$ .

**4.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori X er  $CH_3$ ,  $OCH_3$  eller  $OCHF_2$ , og Z er  $CH_3$ .

15 **5.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori  $R^1$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eventuelt substituert med én eller flere  $R^6$ .

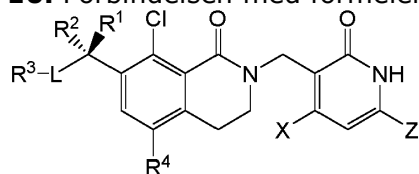
**6.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 5, hvori  $C_1$ - $C_4$ -alkoksyen er  $OCH_3$ .

20 **7.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori  $R^1$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eventuelt substituert med én eller flere  $R^6$ .

25 **8.** Forbindelsen eller saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori L er en binding, og  $R^3$  er 3-12-leddet heterosyklyl eventuelt substituert med én eller flere  $R^7$ .

30 **9.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 8, hvori det 3-12-leddete heterosyklylet er valgt fra gruppen som består av oksetanyl, tetrahydrofuranyl og tetrahydropyranlyl, hver eventuelt substituert med én eller flere  $R^7$ .

**10.** Forbindelsen med formelen (I-A):



(I-A)

ifølge krav 1, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;

R<sup>2</sup> er H;

L er en binding;

R<sup>3</sup> er 3-12-leddet heterosykl, eventuelt substituert med én eller flere R<sup>7</sup>;

5 R<sup>4</sup> er H eller Cl;

hver R<sup>7</sup> uavhengig er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, OH, F, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, =O eller C(O)R<sup>13</sup>;

hver R<sup>13</sup> uavhengig er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor hver nevnte C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eventuelt er substituert med én eller flere R<sup>15</sup>;

hver R<sup>15</sup> uavhengig er OH, F, CN eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy; og

10 X og Z uavhengig er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fluoralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fluoralkoksy.

15 **11.** Forbindelsen eller saltet ifølge krav 10, hvori R<sup>3</sup> er 3-12-leddet heterosykl valgt fra gruppen som består av oksetanyl, tetrahydrofuranyl og tetrahydropyranyl, hver eventuelt substituert med én eller flere R<sup>7</sup>.

20 **12.** Forbindelse ifølge krav 1 som er 5,8-diklor-2-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoksy(oksetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **13.** Forbindelse ifølge krav 1 som er 5,8-diklor-2-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoksy(oksetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on.

30 **14.** Forbindelse ifølge krav 1 som er 5,8-diklor-2-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[metoksy(oksetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 **15.** Forbindelse ifølge krav 1 som er 5,8-diklor-2-[(4-metoksy-6-metyl-2-okso-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(S)-metoksy(oksetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisokinolin-1(2H)-on, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

**16.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

**17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av unormal cellevekst hos et individ.

5 **18.** Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 17, hvori den unormale celleveksten er kreft.

10 **19.** Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av follikulært lymfom, diffust stort B-cellelymfom, hjernetumor, brysttumor, livmorhalstumor, kolorektal tumor, endometrial tumor, spiserørstumor, gastrisk tumor / magetumor, hode- og nakketumor, hepatocellulær tumor, strupetumor, lungetumor, munntumor, eggstokktumor, prostatatumor, testikkeltumor og skjoldbruskkjertelkarsinomer og sarkomer.

15

**20.** Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori individet er et menneske.

20 **21.** Kombinasjon av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere ytterligere antikreftmidler.

25 **22.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en lidelse mediert av EZH2 hos et individ.

**23.** Forbindelse valgt fra gruppen som består av:

