



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3378859 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

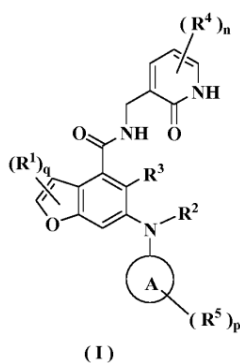
(45)	Translation Published	2020.03.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.30
(86)	European Application Nr.	16865671.8
(86)	European Filing Date	2016.11.02
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.26
(30)	Priority	2015.11.19, CN, 201510800975
(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	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd., No.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina
(72)	Inventor	LU, Biao, NO.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245, Kina SHEN, Xiaodong, NO.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina HE, Mingxun, NO.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina LIU, Dong, NO.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina ZHANG, Minsheng, NO.279 Wenjing Road Minhang District, Shanghai 200245, Kina
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	BENZOFURAN DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE THEREOF IN MEDICINE
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/005805 WO-A1-2013/039988 WO-A2-2012/118812 WO-A1-2012/142513 CN-A- 103 987 842

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 i formel (I):



eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding
derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt,
hvor:

ring A velges fra gruppen bestående av heterocyclyl og cycloalkyl;

hver R^1 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen
bestående av hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy,
amino, nitro, hydroksy, cyano, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, -
 OR^6 , $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ and $-(CH_2)_xR^a$, hvori alkylet,
haloalkylet, heterocyclylet, arylet og heteroarylet hver substitueres
uavhengig og eventuelt av én eller flere grupper bestående av alkyl,
haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy,
hydroksyalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl;

R^a velges fra gruppen bestående av halogen, cycloalkyl, heterocyclyl og -
 NR^7R^8 , hvori cycloalkylet og heterocyclylet substitueres hver uavhengig og
eventuelt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl,

haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl;

R^2 er hydrogen eller alkyl, hvori alkylet eventuelt substitueres av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, cycloalkyl og heterocyclyl;

R^3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, halogen, cyano, alkoksy og haloalkyl;

hver R^4 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, haloalkyl, hydroksy, amino, alkoksy, haloalkoksy, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ og $-R^7R^8$;

hver R^5 er like eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, okso, halogen, haloalkyl, hydroksy, amino, alkoksy, haloalkoksy, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$, $-S(O)_mNR^7R^8$ og $-NR^7R^8$;

R^6 velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, haloalkyl, alkoksy, hydroksyalkyl, hydroksy, amino, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl;

R^7 and R^8 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, hydroksyalkyl, hydroksy, amino, alkoksykarbonyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl, hvori alkylet, amino, cycloalkylet, heterocyclylet, arylet og heteroarylet hver substitueres uavhengig og eventuelt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, halogen, hydroksy, aminoen, alkoksykarbonyl, nitro, cyano, alkoksy, hydroksyalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl;

m er 0, 1 eller 2;

n er 0, 1, 2 eller 3;

p er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

q er 0, 1 eller 2; og

x er 0, 1, 2 eller 3.

2. Forbindelsen i formel (I), hvori n er 2; og/eller

5

hvori p og q er hver 0, 1 eller 2.

3. Forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori hver R^1 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, cyano, cycloalkyl, heterocyclyl og $-(CH_2)_xR^a$, hvori alkyl og heterocyclyl substitueres hver uavhengig og eventuelt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av alkyl, hydroksyalkyl og halogen; og R^a velges fra gruppen bestående av halogen, cycloalkyl, heterocyclyl og $-NR^7R^8$, hvori cycloalkylet og heterocyclelet substitueres hver uavhengig og eventuelt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av hydroksyalkyl, alkyl og halogen; og R^7 , R^8 og x er som definert i krav 1; eventuelt hvori hver R^1 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, haloalkyl, cyano og $(CH_2)_xR^a$, hvori x er 0, og R^a er halogen eller cycloalkyl.

10

15

4. Forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^2 er alkyl som eventuelt substitueres med cycloalkyl; og/eller hvori R^3 velges fra gruppen bestående av alkyl, halogen og haloalkyl.

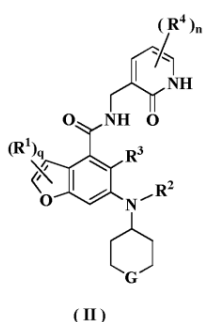
20

5. Forbindelsen i formel (I) hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori hver R^4 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl og alkoksy; og/eller

25

hvor i hver R^5 er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, okso, haloalkyl, $-C(O)R^6$, $-S(O)_mR^6$ og $-NR^7R^8$, hvor i R^6 til R^8 og m er som definert i krav 1, fortrinnsvis hydrogen.

- 5 **6.** Forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (II):



eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding
 10 derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt,
 hvor i:

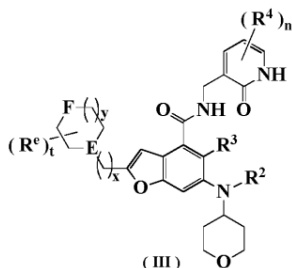
G velges fra gruppen bestående av CR^bR^c , $C=O$, NR^d , $S(O)_m$ og oksygen;

R^b og R^c velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl,
 alkoksy, halogen, amino, nitro, hydroksy, cyano, cycloalkyl, heterocyclyl,
 15 aryl, heteroaryl, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$ og $-NR^7R^8$;

R^d velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl,
 hydroksyalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ og $-S(O)_mR^6$;
 og

R^1 to R^4 , R^6 til R^8 , n , m og q er som definert i krav 1.

- 20 **7.** Forbindelsen i formel (II) ifølge krav 6, som er en forbindelse av formel (III):



eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt,

5 hvori:

E er CH- eller N-atom;

G velges fra gruppen bestående av CR^bR^c , $C=O$, NR^d og oksygen;

10 R^b og R^c velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkoksy, halogen, amino, nitro, hydroksy, cyano, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_mR^6$ og $-NR^7R^8$;

R^d velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ og $-S(O)_mR^6$;

15 hver R^e er lik eller forskjellig og velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl;

t er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

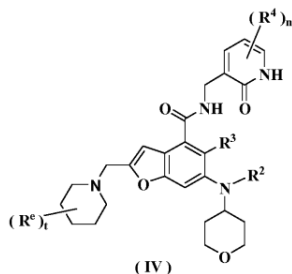
x er 0, 1, 2 eller 3;

y er 0, 1, 2 eller 3; og

20 R^1 til R^4 , R^6 til R^8 , m og n er som definert i krav 1.

8. Forbindelsen i formel (III) ifølge krav 7, som er en forbindelse av formel (IV):

6



eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding
derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt,

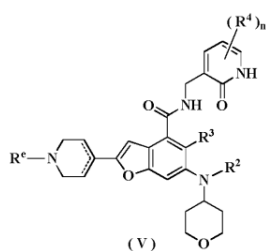
5 hvori:

hver R^e er lik eller forskjellig og hver velges uavhengig fra gruppen
bestående av hydrogen, alkyl og halogen;

t er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; og

10 R^2 til R^4 og n er som definert i krav 1.

9. Forbindelsen i formel (III) ifølge krav 7, som er en forbindelse av formel (V):



15

eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding
derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt,

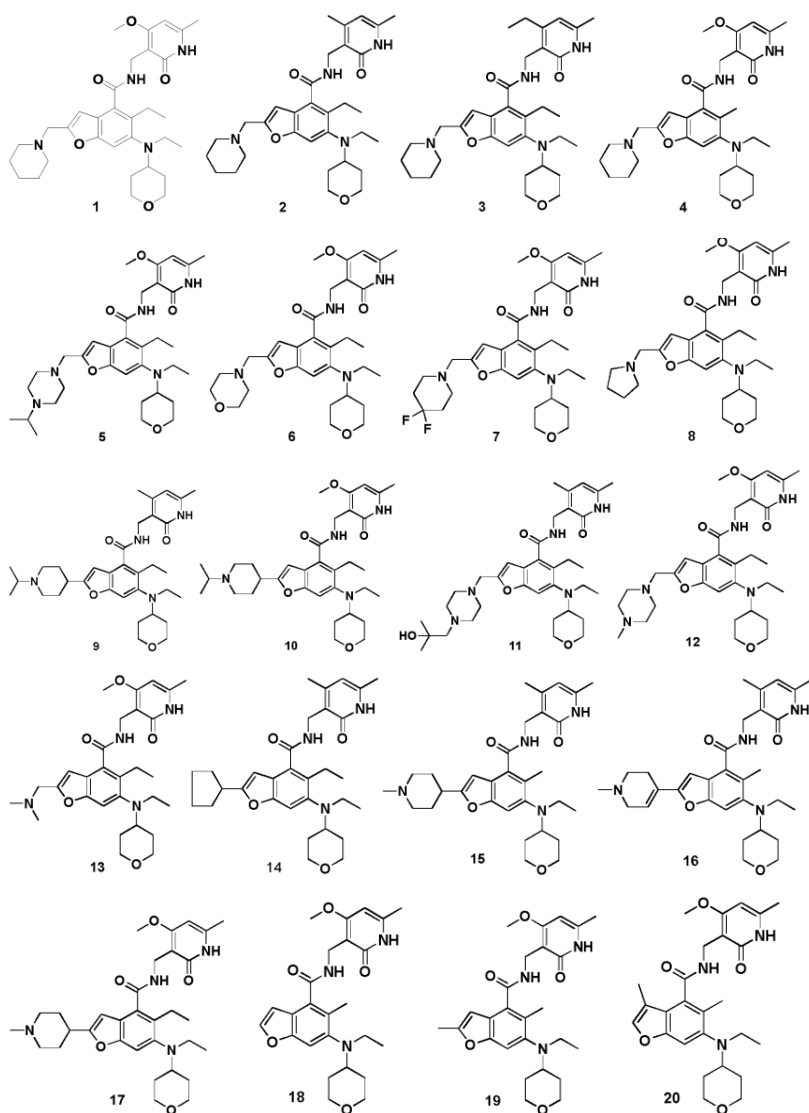
hvor:

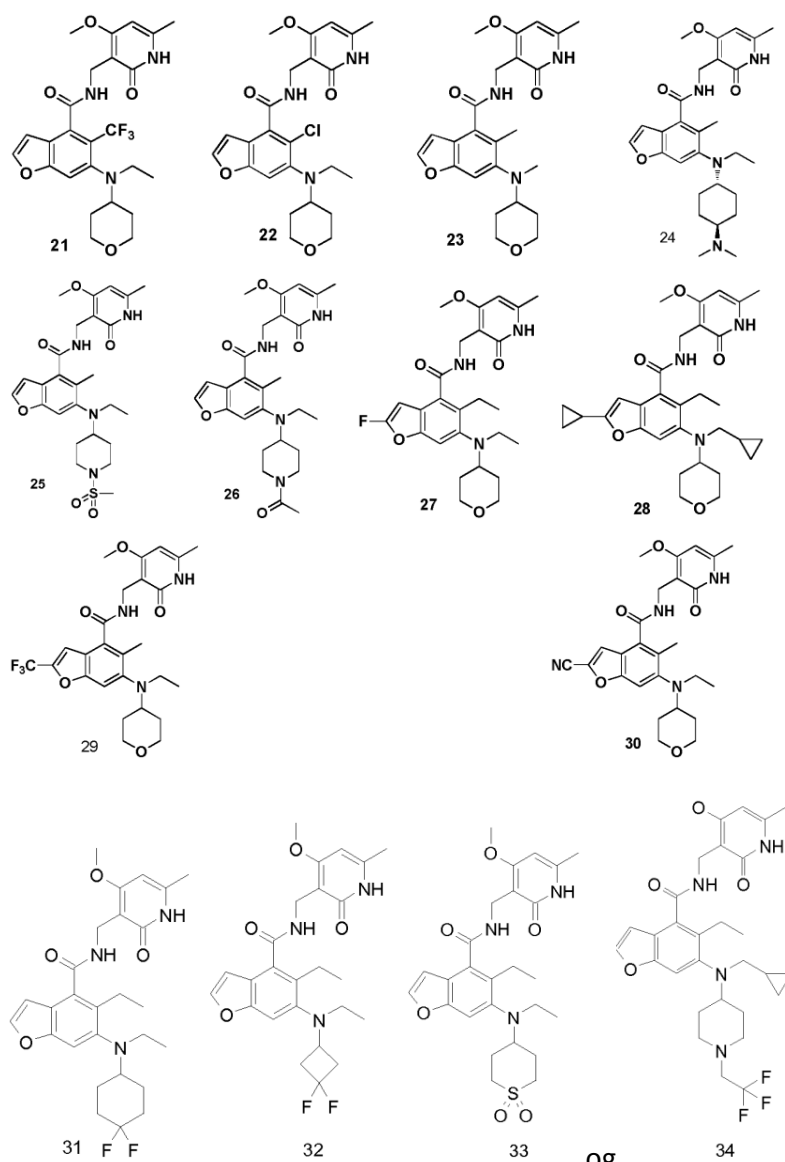
R^e velges fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, cyano, hydroksy, alkoksy, haloalkoksy, hydroksyalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl og heteroaryl; og R^2 til R^4 og n er som definert i krav 1.

5

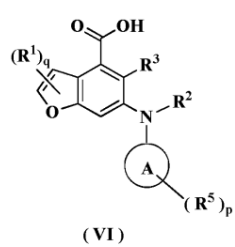
10. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av:

10





11. Forbindelse i formel (VI):

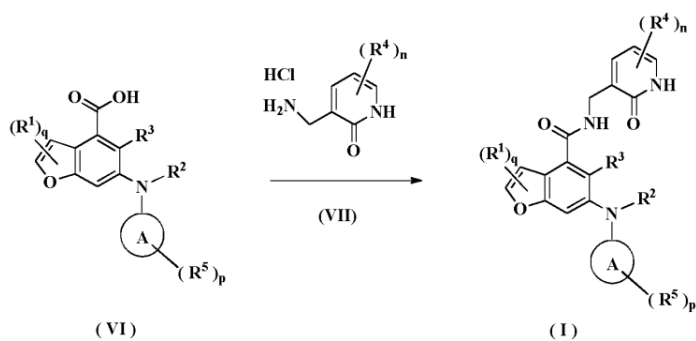


eller tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer eller blanding derav, eller farmasøytisk akseptabelt salt, hvori:

5

ring A, R^1 til R^5 , p og q er som definert i krav 1.

- 12.** Fremgangsmåte for å fremstille forbindelsen i formel (I) ifølge krav 1, omfattende et trinn:



10

Kondensere en forbindelse av formel (VI) med en forbindelse av formel (VII) ved romtemperatur for å skaffe forbindelsen i formel (I); hvori:

15

R^1 til R^5 , ringene A, p, q og n er som definert i krav 1.

- 13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av forbindelsen i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynner eller hjelpestoff.

20

- 14.** Forbindelse i formel (I) ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13 til anvendelse som en EZH2-hemmer for å forebygge mot og/eller behandle tumor og kreft.
- 5 **15.** Forbindelse eller sammensetning til anvendelse ifølge krav 14, hvori tumoren eller kreften velges fra gruppen bestående av lymfom, leukemi, brystkreft, lungekreft, prostatakreft, livmorskreft, leverkreft, melanom, rhabdomyosarkom, synovialt sarkom, brysthinnekreft, livmorshalskreft, kolonkreft, rektal kreft, magekreft, bukspyttkjertelkreft, hjernekreft, hudkreft, oral kreft, beinkreft, nyrekreft,
- 10 blærekreft, eggledertumor, livmorstumor, bukhinnetumor, gliom, glioblastom, hode- og nakkekreft og myelom; fortrinnsvis lymfom, leukemi, brystkreft, lungekreft, prostatakreft, livmorskreft, leverkreft, melanom, rhabdomyosarkom, synovialt sarkom og brysthinnekreft;
- 15 hvori leukemien er fortrinnsvis kronisk myeloid leukemi, akutt myeloid leukemi eller blandet lineærleukemi;
- hvor lymfomet er fortrinnsvis non-Hodgkins lymfom, diffuse storcellete B-cellelymfomer eller follikulære lymfomer.