



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3483143 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 211/40 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 279/02 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 498/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.18
(86)	European Application Nr.	18197155.7
(86)	European Filing Date	2011.06.03
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.15
(30)	Priority	2010.06.04, US, 35182710 P 2010.06.07, US, 35232210 P 2011.03.14, US, 201161452578 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
(62)	Divided application	EP2927213, 2011.06.03
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	Bartberger, Michael David, 4471 Ventura Canyon Avenue D-105, Sherman Oaks, CA 91423, USA Gonzalez Buenrostro, Ana, 1409 Pershing Avenue, San Mateo, CA 94403, USA Beck, Hilary Place, 115 Springdale Way, Emerald Hills, CA 94062, USA Chen, Xiaoqi, 970 Blair Court, Palo Alto, CA 94303, USA Connors, Richard Victor, 935 Crespi Drive, Pacifica, CA 94044, USA Deignan, Jeffrey, 500 29th Street, San Francisco, CA 94131, USA Duquette, Jason A., 460 Bayview Avenue, Millbrae, CA 90403, USA Eksterowicz, John, 1845 Church Street, San Francisco, CA 94131, USA Fisher, Benjamin, 1020 Yates Way Apt. 313, San Mateo, CA 94403, USA Fox, Brian Matthew, 124 Swallowtail Court, Brisbane, CA 94005, USA Fu, Jiasheng, 221 Pelican Court, Foster City, CA 94404, USA Fu, Zice, 788 Santa Maria Lane, Foster City, CA 94404, USA Gonzalez Lopez de Turiso, Felix, 10 De Sabla Road Apt. 509, San Mateo, CA 94402, USA Gribble, Jr., Michael William, 11 Walter Terrace, Abt. One, Somerville, MA 02145, USA Gustin, Darin James, 433 Kehoe Avenue, Half Moon, CA 94019, USA Heath, Julie Anne, 6 Ivy Drive, Orinda, CA 94563, USA Huang, Xin, 16 Abbott Road, Wellesly, MA 02481, USA Jiao, Xianjun, 2603 All View Way, Belmont, CA 94002, USA

Johnson, Michael, 409 Clipper Street, San Francisco, CA 94114, USA
 Kayser, Frank, 4150, 17th Street, Apt. 25, San Francisco, CA 94114, USA
 Kopecky, David John, 548 Brannan Street 200, San Francisco, CA 94107, USA
 Lai, Sujen, 1439 Floribunda Avenue 15, Burlingame, CA 94010, USA
 Li, Yihong, 821 Taylor Boulevard, Millbrae, CA 94030, USA
 Li, Zhihong, 467 Anita Drive, Millbrae, CA 94030, USA
 Liu, Jiwen, 250 Trysail Court, Foster City, CA 94404, USA
 Low, Jonathan Dante, 18644 Clark Street 5, Tarzana, CA 91356, USA
 Lucas, Brian Stuart, 133 10th Avenue, San Francisco, CA 94118, USA
 Ma, Zhihua, 733 Celestial Lane, Foster City, CA 94404, USA
 McGee, Lawrence R., 39 Big Sur Way, Pacifica, CA 94044, USA
 McIntosh, Joel, 540 Fremont Avenue, Pacifica, CA 94044, USA
 McMinn, Dustin, 255 Kent Road, Pacifica, CA 94044, USA
 Medina, Julio Cesar, 1407 Cedar Street, San Carlos, CA 94070, USA
 Mihalic, Jeffrey Thomas, 300 3rd Street 523, San Francisco, CA 94107, USA
 Olson, Steven Howard, 406 Green Hills Drive, Millbrae, CA 94030, USA
 Rew, Yosup, 828 Juno Lane, Foster City, CA 94404, USA
 Roveto, Philip Marley, 500 29th Street, San Francisco, CA 94131, USA
 Sun, Daqing, 804 Cortez Lane, Foster City, CA 94404, USA
 Wang, Xiaodong, 821 Taylor Boulevard, Millbrae, CA 94030, USA
 Wang, Yingcai, 860 Helen Drive, Millbrae, CA 94030, USA
 Yan, Xuelei, 1120 Nimitz Lane, Foster City, CA 94404, USA
 Yu, Ming, 42 Williams Lane, Foster City, CA 94404, USA
 Zhu, Jiang, 747 Coastland Drive, Palo Alto, CA 94303, USA

(74) Agent or Attorney

BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PIPERIDINONE DERIVATIVES AS MDM2 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER**

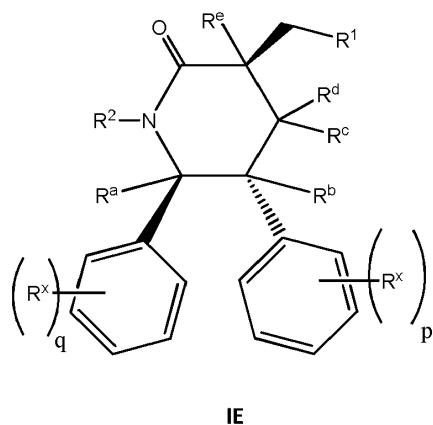
(56) References

Cited: WO-A1-2010/028862

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 IE:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^a ved hver forekomst velges uavhengig fra H, (C₁-C₃)alkyl, (halogen)(C₁-C₃)alkyl, (hydroksy)(C₁-C₃)alkyl, (alkoksy)(C₁-C₃)alkyl eller cyano;

R^b er H, halo, (C₁-C₃)alkyl, (halogen)(C₁-C₃)alkyl, (hydroksy)(C₁-C₃)alkyl, (alkoksy)(C₁-C₃)alkyl eller cyano;

R^c og R^d er uavhengig valgt fra H, halo, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, (halo)(C₁-C₃)alkyl, (halogen)(C₁-C₃)alkoksy, (alkoksy)(C₁-C₃)alkyl eller (hydroksy)(C₁-C₃)alkyl,

eller R^c og R^d kan valgfritt kombineres for å danne et spirosykloalkyl- eller heterosykleringssystem;

R^e er

(a) H eller halo; eller

(b) (C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₈)sykloalkyl, (C₃-C₈)heterosyklo, cyano, halogen, hydroksyl, -OR⁵, NR⁷R⁸ eller heterosykloalkyl, hvorav hvilken som helst kan være valgfritt substituert med 1 eller flere R^x-grupper som tillatt av valens,;

R¹ er

(a) -COOH, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHOH, -C(O)NH-NH₂, -C(O)NHS(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NHC(O)R¹⁰, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R¹⁰, -NR⁷C(O)OR⁵, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R¹⁰, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_vR¹⁰, hydroksylalkyl, -syklopropyl-COOH eller CN; eller

(b) heteroaryl eller heterosyklo, hver av dem kan valgfritt være uavhengig substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens;

R² er

(a) -NR⁷R⁸, NR⁷C(O)OR¹⁰, NR⁷C(O)NR⁷R¹⁰ eller -C(R^a)R⁵R⁶; eller

(b) aryl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosyklo, hvilke som helst kan være valgfritt uavhengig substituert med en eller flere R^x-grupper som tillatt av valens;

R⁵ og R⁶ ved hver forekomst, henholdsvis, er uavhengig valgt fra

(a) H eller CN;

(b) $-(\text{alkylen})_t-\text{OH}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OR}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{SR}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(O)}\text{R}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(O)}\text{OR}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(O)}\text{R}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{S(O)}_v\text{R}^9$, $-(\text{alkylen})_t-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{10}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^{11})\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^{11})\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{R}^9$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^9$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}$, eller $\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; eller

(c) haloalkyl, haloalkoksy, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -sykloalkyl, (C_{3-8} -sykloalkyl) (C_{1-3} alkyl), C_{4-8} -sykloalkenyl, aryl, aryl(C_{1-3} -alkyl), heteroaryl, heteroaryl(C_{1-3} -alkyl), heterosyklo eller heterosyklo(C_{1-3} -alkyl), hvilke som helst kan være eventuelt uavhengig substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens;

R^7 og R^8 ved hver forekomst er henholdsvis uavhengig valgt fra H, cyano, $-\text{O}$ C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halogen(C_{1-6})-alkyl, sykloalkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, aryl, heteroaryl, heterosyklo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterosyklo(C_{1-10} alkyl), eller (C_{3-8} -sykloalkyl) (C_{1-3} alkyl), hvilke som helst kan være eventuelt substituert som tillatt av valens med en eller flere R^x , eller R^7 og R^8 kan kombineres for å danne en C_4 - C_8 -heterosykloring valgfritt substituert med en eller flere R^x ;

R^9 er haloalkyl, haloalkoksy, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -sykloalkyl, (C_{3-8} -sykloalkyl) (C_{1-3} alkyl), C_{4-8} -sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterosyklo eller heterosykloalkyl, hvilke som helst kan være valgfritt uavhengig substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens;

R^{10} og R^{11} ved hver forekomst er henholdsvis uavhengig valgt fra H, alkyl, haloalkyl, sykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterosyklo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterosykloalkyl eller sykloalkylalkyl, hvilke som helst kan være valgfritt substituert som tillatt av valens med en eller mer R^x , eller R^{10} og R^{11} kan kombineres for å danne en heterosykloring valgfritt substituert med en eller flere R^x ;

R^x ved hver forekomst er uavhengig deuterium, halogen, cyano, nitro, okso, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, heterosyklo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, sykloalkylalkyl, heterosykloalkyl, $-(\text{alkylen})_t-\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{S(O)}_v\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{OR}^*$, $(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{SO}_2\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{OR}^*$, eller $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{R}^*$, hvori alkyl-, haloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, sykloalkyl-, sykloalkenyl-, heterosyklo-, aryl-, heteroaryl-, arylalkyl-, heteroarylalkyl-, sykloalkylalkyl- og heterosykloalkylgruppene kan være ytterligere uavhengig substituert med en eller flere halogen, cyano, okso, $-(\text{alkylen})_t-\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{S(O)}_v\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{C(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=O)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{OC(=S)}\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{SO}_2\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{R}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{NR}^+\text{R}^{++}$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=O)}\text{OR}^*$, $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{C(=S)}\text{OR}^*$, eller $-(\text{alkylen})_t-\text{N(R}^+)\text{SO}_2\text{R}^*$;

R^* er H, haloalkyl, haloalkoksy, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -sykloalkyl, C_{4-8} -sykloalkenyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklo;

R^+ og R^{++} er uavhengig H, alkyl, haloalkyl, sykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heterosyklo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heterosykloalkyl eller sykloalkylalkyl, eller R^+ og R^{++} bundet til det samme nitrogenatomet kan valgfritt kombineres for å danne et heterosykloringsystem;

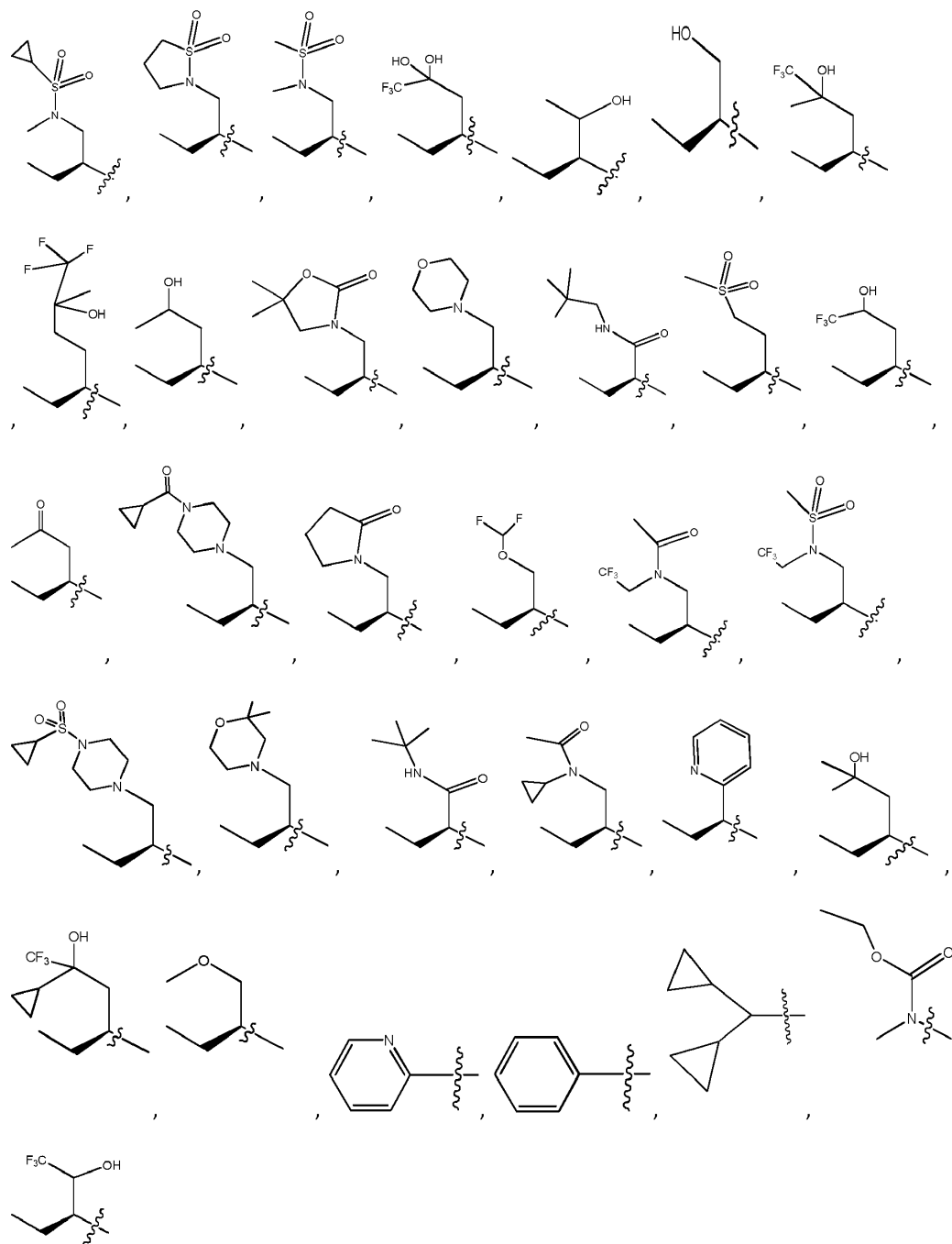
p er 0, 1, 2 eller 3;

q er 0, 1, 2 eller 3;

t ved hver forekomst er uavhengig 0 eller et heltall fra 1 til 6; og

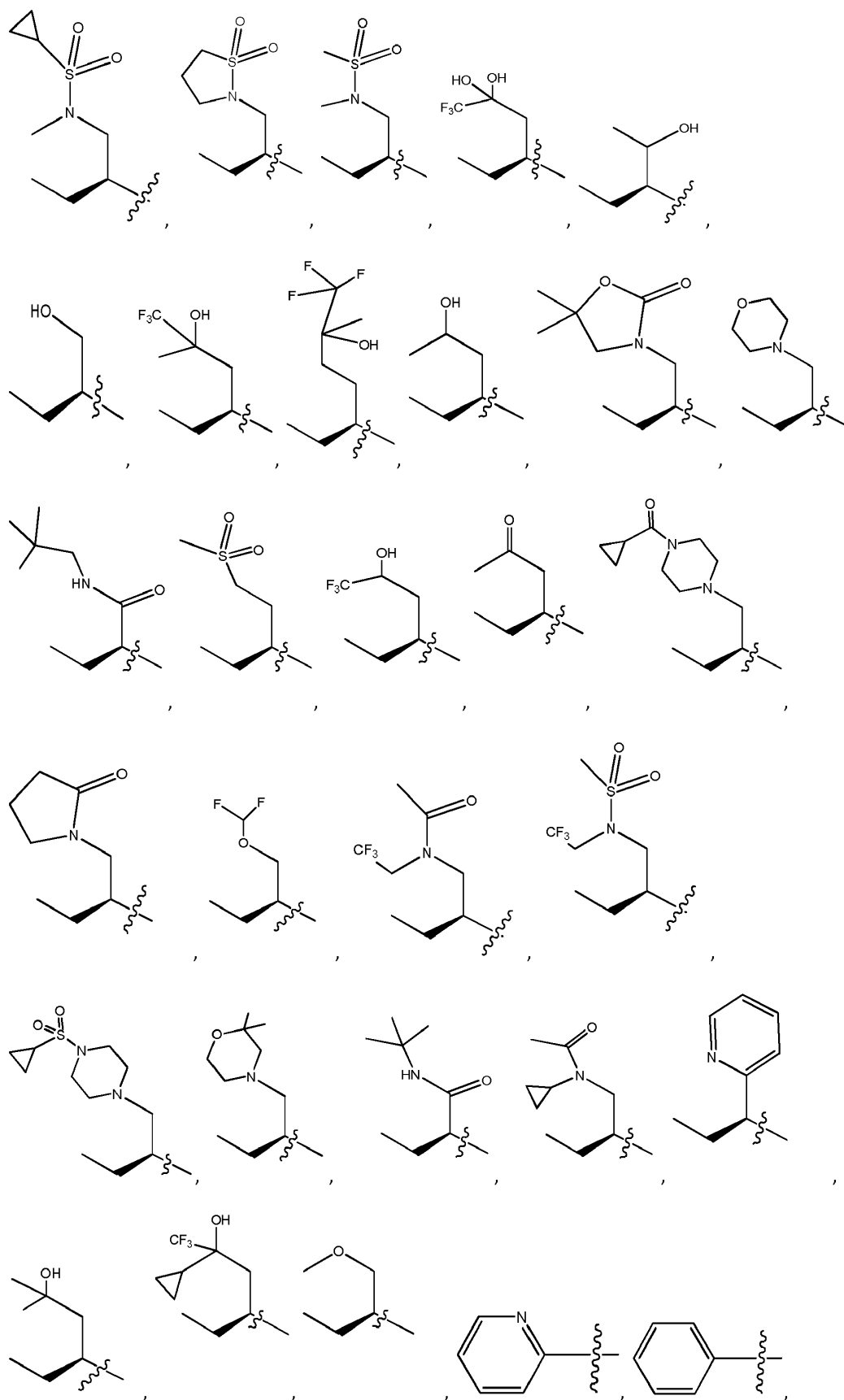
v ved hver forekomst er uavhengig 0, 1 eller 2;
 hvor valgfritt R^c og R^d kombineres for å danne et spirosykloalkyl- eller heterosykleringssystem.

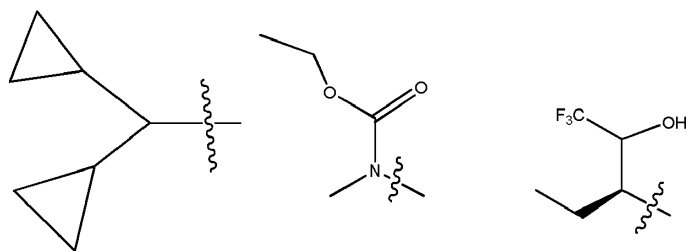
2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^2 er valgt fra



eller , hvilke som helst kan være valgfritt substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens.

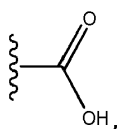
3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^2 er valgt fra



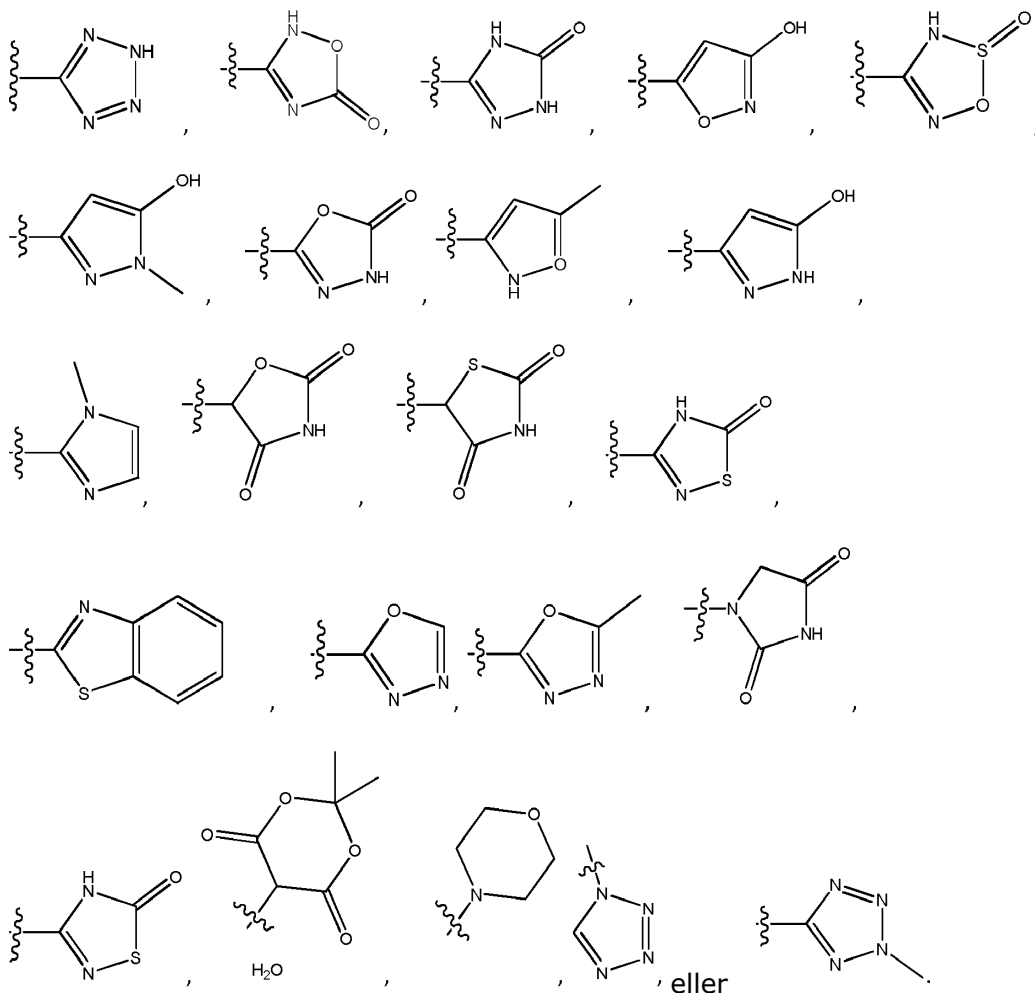


, eller ,

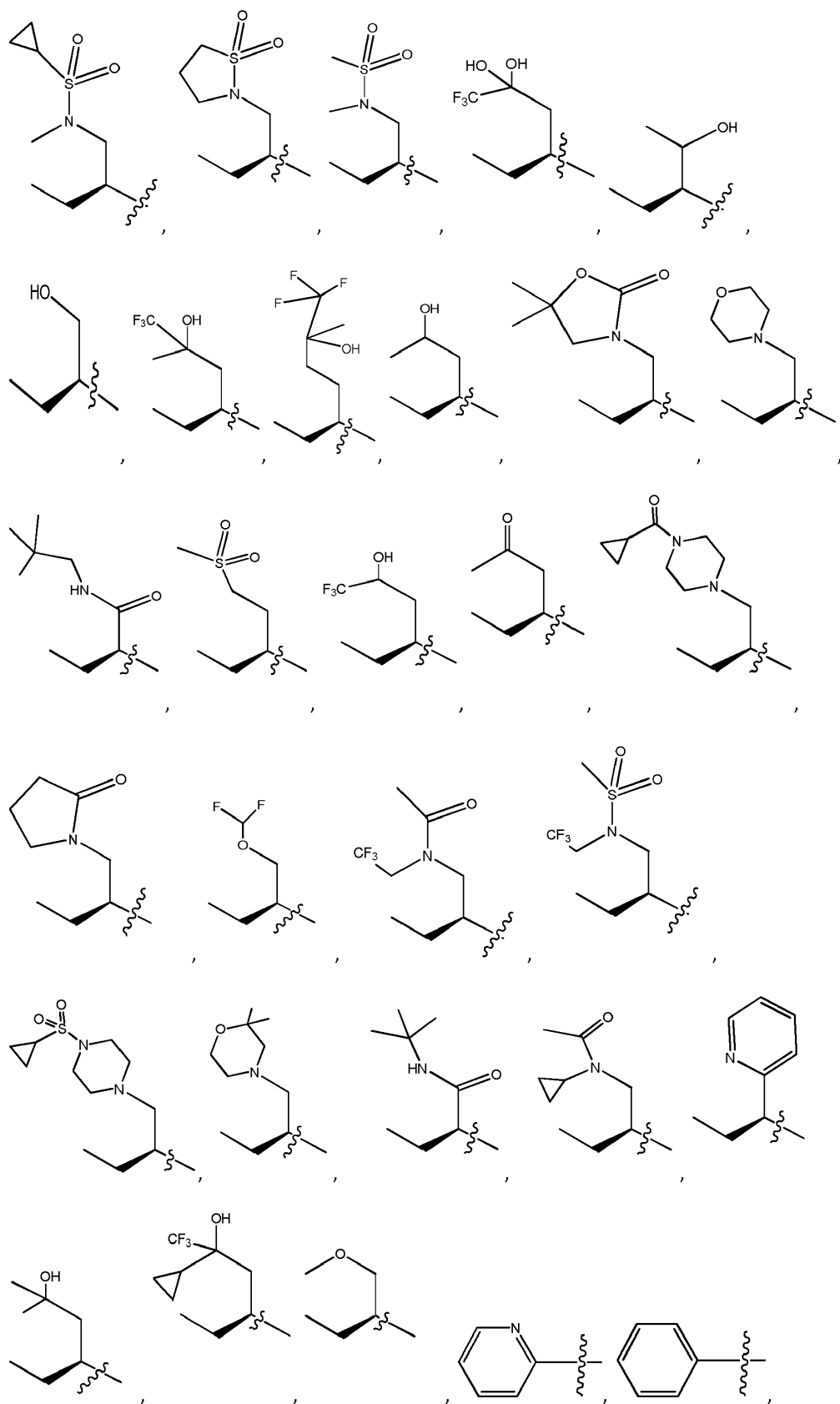
hvilke som helst kan valgfritt være substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens; og R^1 er

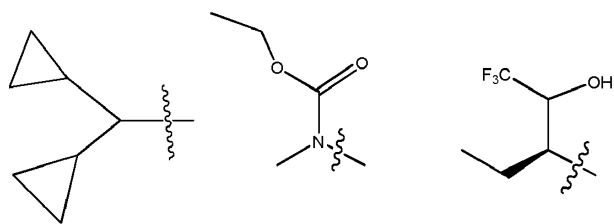


eller en heteroaryl eller heterosyklus valgt fra



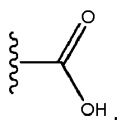
4. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^2 er valgt fra



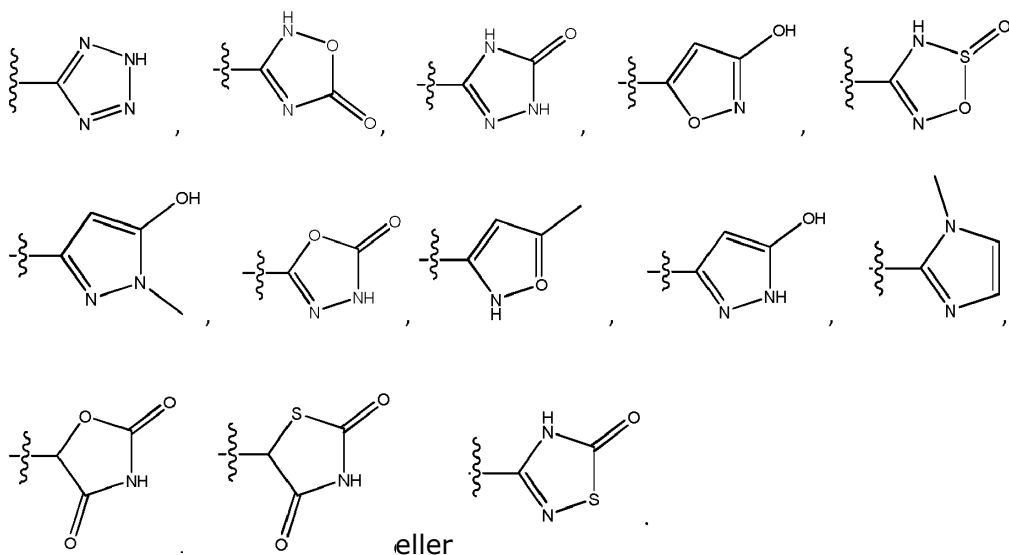


, eller .

hvilke som helst kan valgfritt være substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens; og R^1 er

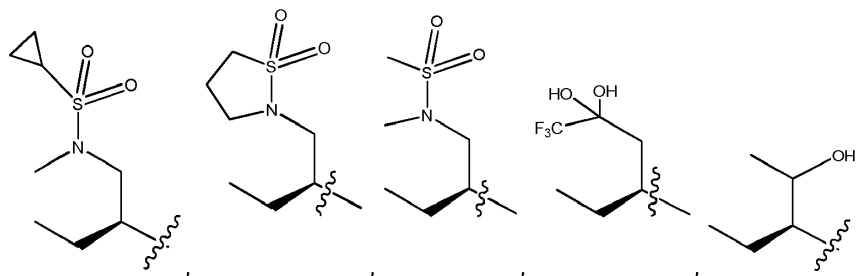


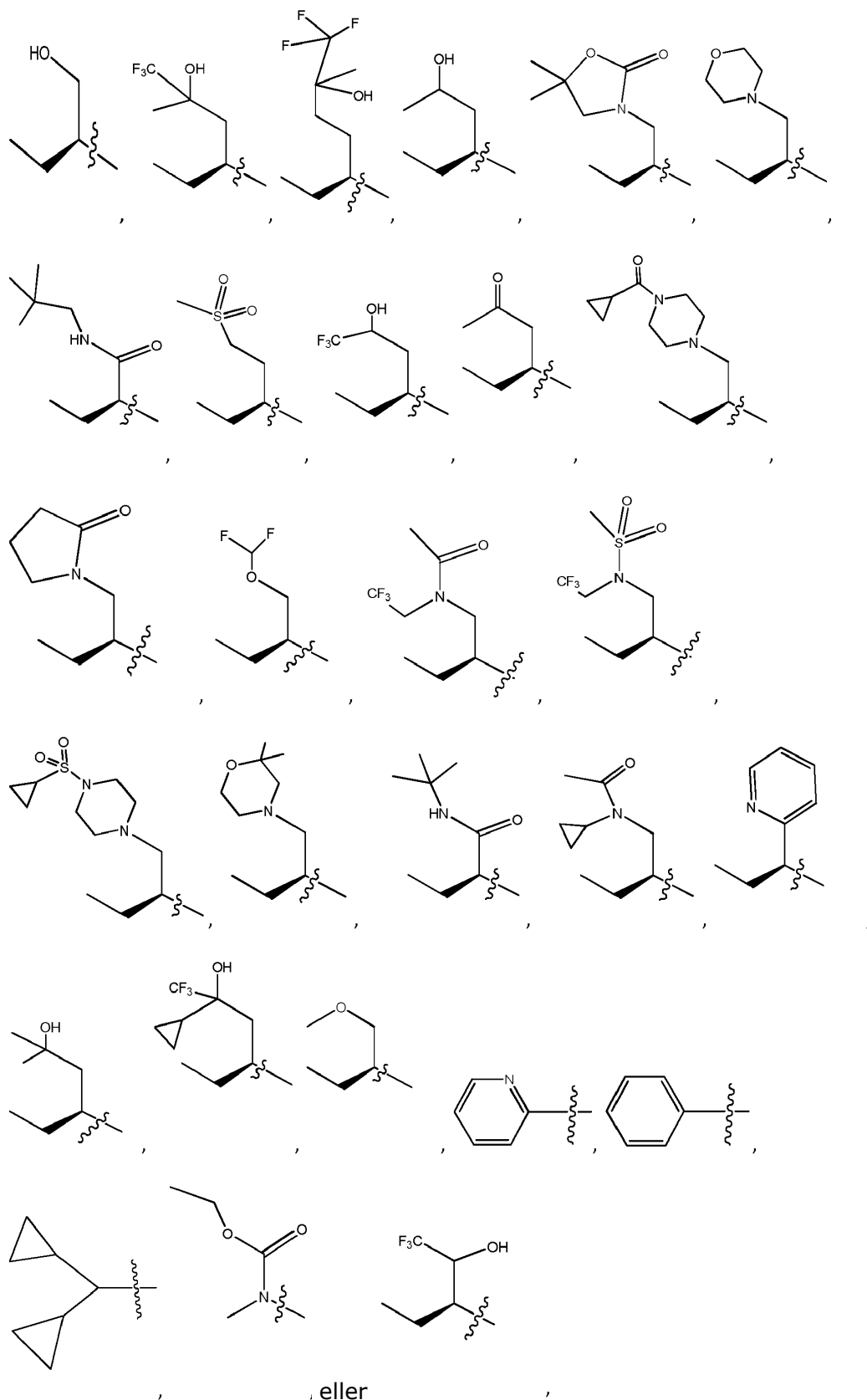
eller en heteroaryl eller heterosyklus valgt fra



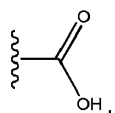
eller

5. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^2 er valgt fra

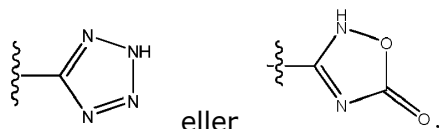




hvilke som helst kan valgfritt være substituert med en eller flere R^x grupper som tillatt av valens; og R^1 er



eller en heteroaryl eller heterosyklus valgt fra



6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, fortynningsmiddel eller bærer.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6 for bruk i behandling av en kreft, hvori kreften er valgt fra

- (a) karsinomer, som omfatter kreft i blære, bryst, tykktarm, rektum, nyre, lever, lunge, spiserør, galleblæren, eggstokk, bukspyttkjertel, mage, livmorhals, skjoldbruskkjertel, prostata og hud;
- (b) hematopoietiske svulster av lymfoid avstamning, som omfatter leukemi, akutt lymfatisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfatisk leukemi, B-celle lymfom, T-celle lymfom, Hodgkins lymfom, ikke-Hodgkins lymfom, og hårcelle lymfom ;
- (c) hematopoietiske svulster av myeloid avstamning, som omfatter akutte og kroniske myelogene leukemier, myelodysplastisk syndrom og promyelocytisk leukemi;
- (d) svulster av mesenkymal opprinnelse, som omfatter fibrosarkom og rhabdomyosarkom, og andre sarkomer, som omfatter bløtvevssarkomer og bensarkomer;
- (e) svulster i det sentrale og perifere nervesystemet, som omfatter astrocytom, neuroblastom, gliom og schwannomer;
- (f) melanom, seminom, teratokarsinom, osteosarkom, xenoderoma pigmentosum, keratocanthoma, follikulær kreft i skjoldbruskkjertelen, Kaposi sarkom, endometriekreft, hode- og nakkekraft, glioblastom, ondartet ascites eller hematopoietisk kreft.

8. Farmasøytiske sammensetning for bruk i behandling av en kreft ifølge krav 7, hvori kreften er identifisert som p53 villtype (p53^{WT}).

9. Forbindelse 2-((3R,5R,6S)-5-(3-klorfenyl)-6-(4-klorfenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oksopiperidin-3-yl)eddiksyre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk i behandlingen av en kreft, hvori kreften er identifisert som p53 villtype (p53^{WT}) og CDKN2A-mutasjon.