



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3486234 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/64 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	18200713.8
(86)	European Filing Date	2012.04.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2011.04.13, US, 201161474821 P 2011.06.21, US, 201161499595 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
(62)	Divided application	EP3150580, 2012.04.13
(73)	Proprietor	Epizyme, Inc., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	CHESWORTH, Richard, 584 Strawberry Hill Road, Concord, MA 01742, USA DUNCAN, Kenneth William, 105 Briar Lane, Westwood, MA 02090, USA KEILHACK, Heike, 3 Falmouth Street, Belmont, 02478, USA WARHOLIC, Natalie, 184 Islington RoadAuburndale, MA 02466, USA KLAUS, Christine, 29 Weyham Road, Weymouth, 02191, USA SEKI, Masashi, c/o Tsukuba Research Laboratories5-1-3 Tokodai, Tsukubashi, Ibaraki 300-2635, Japan

SHIROTORI, Syuji, c/o Tsukuba Research Laboratories5-1-3 Tokodai, Tsukubashi,
Ibaraki 300-2635, Japan

KAWANO, Satoshi, c/o Tsukuba Research Laboratories5-1-3 Tokodai, Tsukubashi,
Ibaraki 300-2635, Japan

WIGLE, Timothy James Nelson, 111 Marivista Avenue, Waltham, MA 02451, USA

KNUTSON, Sarah Kathleen, 24 Bay State RoadUnit 22, Cambridge, MA 02138,
USA

KUNTZ, Kevin Wayne, 8 New Village Road, Woburn, MA 01801, USA

(74) Agent or Attorney Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ARYL- OR HETEROARYL-SUBSTITUTED BENZENE COMPOUNDS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2008/109534

WO-A1-2011/140324

WO-A1-2012/005805

WO-A2-2009/006577

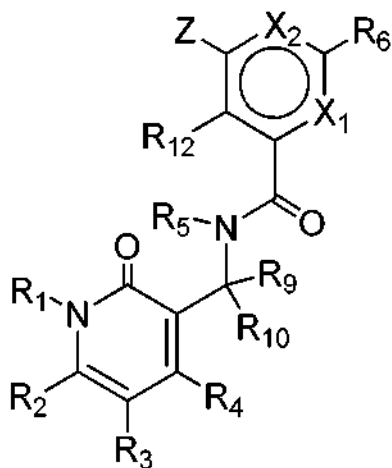
WO-A1-2011/140325

MIGUEL F. BRAÑA ET AL: "Reaction of N -(2-pyridylmethyl)-3,5-dimethylbenzamide and N -(3-pyridylmethyl)-3,5-dimethylbenzamide N -oxides with acetic anhydride", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 19, no. 6, 1 November 1982 (1982-11-01), pages 1297-1300, XP055030201, ISSN: 0022-152X, DOI: 10.1002/jhet.5570190607

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 av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling eller forebygging av en celleproliferativ lidelse:



(I),

hvor

X₁ er N eller CR₁₁;

X₂ er N eller CR₁₃;

Z er NR₇R₈, OR₇, S(O)_nR₇, eller CR₇R₈R₁₄, der n er 0, 1 eller 2;

hver av R₁, R₅, R₉ og R₁₀, uavhengig, er H eller C₁-C₆-alkyl eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksyl, COOH, C(O)O-C₁-C₆-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoksyl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl;

hver av R₂, R₃ og R₄, uavhengig, er -Q₁-T₁, der Q₁ er en binding eller C₁-C₃-alkylbindeledd eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C₁-C₆-alkoksy, og T₁ er H, halogen, hydroksyl, COOH, cyano, eller R_{S1}, der R_{S1} er C₁-C₃-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-alkoksyl, C(O)O-C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, og R_{S1} er eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksyl, okso, COOH, C(O)O-C₁-C₆-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoksyl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, og 5- eller 6-leddet heteroaryl;

R₆ er C₆-C₁₀-aryl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver av disse er eventuelt substituert med én eller flere -Q₂-T₂, hvor Q₂ er en binding eller C₁-C₃-alkylbindeledd eventuelt

substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C₁-C₆-alkoksy, og T₂ er H, halogen, cyano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b, eller R_{S2}, der hver av R_a, R_b og R_c uavhengig er H eller R_{S3}, A⁻ er et farmasøytisk akseptabelt anion, hver av R_{S2} og R_{S3}, uavhengig, er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, eller R_a og R_b, sammen med N-atomet som de er festet til, danner en 4- til 12-leddet heterosykloalkylring som har 0 eller 1 ytterligere heteroatom, og hver av R_{S2}, R_{S3}, og den 4- til 12-leddede heterosykloalkylringen dannet av R_a og R_b, eventuelt er substituert med én eller flere -Q₃-T₃, hvori Q₃ er en binding eller C₁-C₃-alkylbindeledd hver eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C₁-C₆-alkoksy, og T₃ er valgt fra gruppen som består av halogen, cyano, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, 5- eller 6-leddet heteroaryl, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d, -NR_dR_e og -C(O)NR_dR_e, hver av R_d og R_e uavhengig er H eller C₁-C₆-alkyl, eller -Q₃-T₃ er okso; eller hvilke som helst to tilstøtende -Q₂-T₂, sammen med atomene som de er festet til, danner en 5- eller 6-leddet ring som eventuelt inneholder 1-4 heteroatomer valgt fra N, O og S og eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksyl, COOH, C(O)O-C₁-C₆-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoksyl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, og 5- eller 6-leddet heteroaryl;

R₇ er -Q₄-T₄, der Q₄ er en binding, C₁-C₄-alkylbindeledd, eller C₂-C₄-alkenylbindeledd, hvert bindeledd eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C₁-C₆-alkoksy, og T₄ er H, halogen, cyano, NR_fR_g, -OR_f, -C(O)R_f, -C(O)OR_f, -C(O)NR_fR_g, -C(O)NR_fOR_g, -NR_fC(O)R_g, -S(O)₂R_f eller R_{S4}, der hver av R_f og R_g, uavhengig er H eller R_{S5}, hver av R_{S4} og R_{S5}, uavhengig er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, og hver av R_{S4} og R_{S5} eventuelt er substituert med én eller flere -Q₅-T₅, hvori Q₅ er en binding, C(O), C(O)NR_k, NR_kC(O), S(O)₂ eller C₁-C₃-alkylbindeledd, R_k er H eller C₁-C₆-alkyl og T₅ er H, halogen, C₁-C₆-alkyl, hydroksyl, cyano, C₁-C₆-alkoksyl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, 5- eller 6-leddet heteroaryl, eller S(O)_qR_q der q er 0, 1 eller 2 og R_q er C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, og T₅ er eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra gruppen som består av halogen, C₁-C₆-alkyl, hydroksyl, cyano, C₁-C₆-alkoksyl, amino, mono-C₁-C₆-alkylamino, di-C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₈-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, og 5- eller 6-leddet heteroaryl unntatt når T₅ er H, halogen, hydroksyl eller cyano; eller -Q₅-T₅ er okso;

hver av R_8 , R_{11} , R_{12} og R_{13} , uavhengig, er H, halogen, hydroksyl, COOH, cyano, R_{S6} , OR_{S6} , eller $COOR_{S6}$, der R_{S6} er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, amino, mono- C_1 - C_6 -alkylamino, eller di- C_1 - C_6 -alkylamino, og R_{S6} er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av

5 halogen, hydroksyl, COOH, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -alkyl, cyano, C_1 - C_6 -alkoksyl, amino, mono- C_1 - C_6 -alkylamino og di- C_1 - C_6 -alkylamino; eller R_7 og R_8 , sammen med N-atomet som de er festet til, danner en 4- til 11-leddet heterosykloalkylring som har 0 til 2 ytterligere heteroatomer, eller R_7 og R_8 , sammen med C-atomet som de er festet til, danner C_3 - C_8 -sykloalkyl eller en 4- til 11-leddet heterosykloalkylring som har 1 til 3 heteroatomer, og hver av de 4- til 11-leddede

10 heterosykloalkylringene eller C_3 - C_8 -sykloalkyl dannet av R_7 og R_8 er eventuelt substituert med én eller flere $-Q_6-T_6$, hvori Q_6 er en binding, $C(O)$, $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$ eller C_1 - C_3 -alkylbindeledd, R_m er H eller C_1 - C_6 -alkyl, og T_6 er H, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, hydroksyl, cyano, C_1 - C_6 -alkoksyl, amino, mono- C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, 5- eller 6-leddet heteroaryl, eller $S(O)_pR_p$ der p er 0,

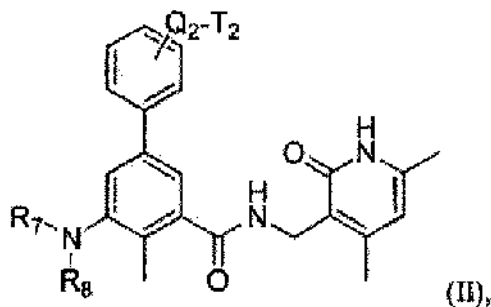
15 1 eller 2 og R_p er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, og T_6 er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av halogen, C_1 - C_6 -alkyl, hydroksyl, cyano, C_1 - C_6 -alkoksyl, amino, mono- C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl, og 5- eller 6-leddet heteroaryl

20 bortsett fra når T_6 er H, halogen, hydroksyl eller cyano; eller $-Q_6-T_6$ er okso; og

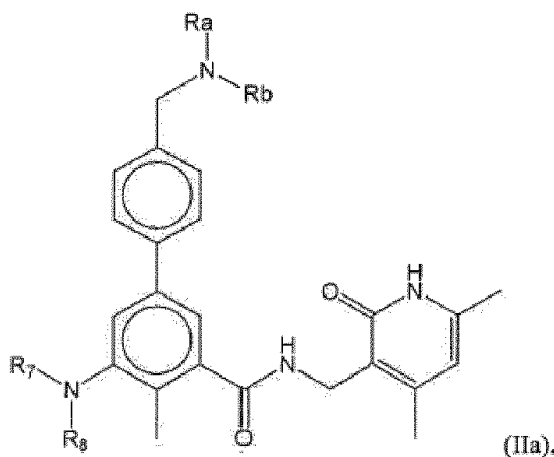
R_{14} er fraværende, H eller C_1 - C_6 -alkyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksyl, COOH, $C(O)O$ - C_1 - C_6 -alkyl, cyano, C_1 - C_6 -alkoksyl, amino, mono- C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 4- til 12-leddet heterosykloalkyl og 5- eller 6-leddet heteroaryl.

25

2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formel (II):



hvor Q_2 er en binding eller metylbindeledd, T_2 er H, halogen, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, eller $-S(O)_2NR_aR_b$, R_7 er piperidiny, tetrahydropyran, syklopentyl, eller sykleheksyl, hver eventuelt substituert med én $-Q_5-T_5$ og R_8 er etyl, forbindelsen er fortrinnsvis av formel (IIa):

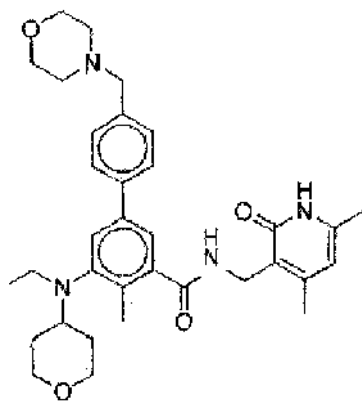


5

3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor (i) hver av R_a og R_b , uavhengig er H eller C_1-C_6 -alkyl eventuelt substituert med én eller flere $-Q_3-T_3$, (ii) én av R_a og R_b er H, eller (iii) R_a og R_b , sammen med N-atomet som de er festet til, danner en 4- til 7-leddet heterosykloalkylring som har 0 eller 1 ytterligere heteroatomer til N-atomet, og ringen er eventuelt substituert med én eller flere $-Q_3-T_3$, fortrinnsvis danner R_a og R_b , sammen med N-atomet som de er festet til, azetidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oksazolidiny, isoksazolidiny, triazolidiny, tetrahydrofurany, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, piperaziny eller morfoliny, og ringen er eventuelt substituert med én eller flere $-Q_3-T_3$, og mer foretrukket danner R_a og R_b , sammen med N-atomet som de er festet til, morfoliny.

15

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori den
 5 celleproliferative lidelsen er en kreft valgt fra follikulært lymfom og diffust storcellet B-cellelymfom av germinalt senter B-cellelignende deltype.
6. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori den
 celleproliferative lidelsen er
 - 10 (a) en celleproliferativ lidelse i lungen,
 - (b) en celleproliferativ lidelse i tykktarmen,
 - (c) en celleproliferativ lidelse i bukspyttkjertelen,
 - (d) en celleproliferativ lidelse i prostata,
 - (e) en celleproliferativ lidelse i huden,
 - 15 (f) en celleproliferativ lidelse i eggstokkene, eller
 - (g) en celleproliferativ lidelse i brystet.
7. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert i et hvilket som
 helst av kravene 1 til 4, for anvendelse som et medikament i kombinasjon med et andre
 20 terapeutisk middel.
8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, for anvendelse i behandlingen eller
 forebyggingen av kreft.
- 25 9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, for anvendelse i behandlingen eller
 forebyggingen av en celleproliferativ lidelse.

10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvori den celleproliferative lidelsen er

- (a) en celleproliferativ lidelse i lungen,
- (b) en celleproliferativ lidelse i tykktarmen,
- (c) en celleproliferativ lidelse i bukspyttkjertelen,
- 5 (d) en celleproliferativ lidelse i prostata,
- (e) en celleproliferativ lidelse i huden,
- (f) en celleproliferativ lidelse i eggstokkene,
- (g) en celleproliferativ lidelse i brystet, eller
- (h) en celleproliferativ lidelse i det hematologiske systemet.

10

11. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvori forbindelsen administreres i kombinasjon med et andre kjemoterapeutisk middel.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori det andre kjemoterapeutiske midlet er
15 valgt fra generelle kjemoterapeutiske, anti-neoplastiske og antiproliferative midler.

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 12, hvori det andre kjemoterapeutiske midlet er valgt fra altretamin (Hexalen); isotretinoin (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoin (Vesanoid); azacitidin (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginase (Elspar); levamisol
20 (Ergamisol); mitotan (Lysodren); prokarbazin (Matulane); pegaspargase (Oncaspar); denileukin diftitox (Ontak); porfimer (Photofrin); aldesleukin (Proleukin); lenalidomid (Revlimid); beksaroten (Targretin); talidomid (Thalomid); temsirolimus (Torisel); arsentrioksid (Trisenox); verteporfin (Visudyne); mimosin (Leucenol); (1M tegafur - 0,4 M 5-klor-2,4-dihydroksypyrimidin - 1 M kaliumoksonat) og lovastatin.

25

14. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-10, hvori forbindelsen administreres i en kombinatorisk terapi med en standard kjemoterapikombinasjon.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvori den standard
30 kjemoterapikombinasjonen er valgt fra CMF (syklofosfamid, metotreksat og 5-fluoruracil), CAF (syklofosfamid, adriamycin og 5-fluoruracil), AC (adriamycin og syklofosfamid), FEC (5-fluoruracil, epirubicin og syklofosfamid), ACT eller ATC (adriamycin, syklofosfamid og paklitaksel), rituksimab, Xeloda (capecitabin), Cisplatin (CDDP), Karboplatin, TS-1 (tegafur, gimestat og otastatkalium i et molforhold på 1:0,4:1), Kamptotecin-11 (CPT-11, Irinotekan

eller CamptosarTM), CHOP (syklofosfamid, hydroksydaunorubicin, onkovin og prednison eller prednisolon), R-CHOP (rituksimab, syklofosfamid, hydroksydaunorubicin, onkovin, prednison eller prednisolon) og CMFP (syklofosfamid, metotreksat, 5-fluoruracil og prednison).