



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3632907 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.28
(86)	European Application Nr.	18805288.0
(86)	European Filing Date	2018.05.22
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.08
(30)	Priority	2017.05.24, CN, 201710378071
(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	Abbisko Therapeutics Co., Ltd., No. 3, Lane 898, HaLei Road China (Shanghai) Pilot Free Trade Zone Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina
(72)	Inventor	ZHAO, Baowei, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina ZHANG, Mingming, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina YU, Hongping, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina YANG, Shuqun, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina CHEN, Zhui, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina XU, Yaochang, Floor 4 Building 6 Lane 576 Libing Road Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New Area, Shanghai 201203, Kina
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **N-(AZAARYL)CYCLOLACTAM-1-CARBOXAMIDE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF**

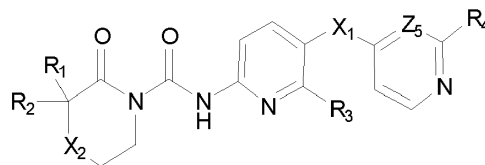
(56) References
Cited: WO-A1-2014/145023, WO-A2-2006/067445, WO-A2-2014/145015, WO-A2-2014/145028,
PAOLA CIAPETTI AND BRUNO GIETHLEN ED - CAMILLE GEORGES WERMUTH: "Chapter 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements", 1 January 2008 (2008-01-01), THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (THIRD EDITION), ELSEVIER, NL, PAGE(S) 290 - 342, XP009142466, ISBN: 978-0-12-374194-3 * page 296; figure 15.7 *

Silverman Richard B. ET AL: "Lead Discovery and Lead Modification" In: "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", 1 January 2014 (2014-01-01), Elsevier, XP055964547, ISBN: 978-0-12-382030-3 pages 19-122, DOI: 10.1016/B978-0-12-382030-3.00002-7, Retrieved from the Internet: URL:<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-382030-3.00002-7>>

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 (IIa), en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:

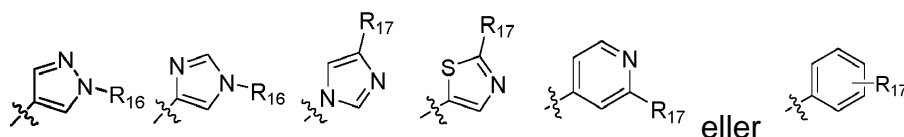


(IIa)

hvori X₁ er -O- eller -CH₂-; X₂ er binding, -O- eller -CH₂-; Z₅ er CH eller N; R₁ og R₂ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydroksy, metyl, etyl, propyl, syklopropyl, syklopropylmetyl, metoksy, etoksy, fenylmetoksy, metoksyetyl, hydroksymetyl, cyanometyl, trifluormetyl, trideuteriometyl, difluormetyl, dideuteriometyl og aminometyl, eller, R₁ og R₂, sammen med karbonatomet direkte festet dertil, danner C₃₋₆-sykloalkyl;

R₃ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, metyl, etyl, syklopropyl, syklopropylmetyl, trifluormetyl, trideuteriometyl, difluormetyl og dideuteriometyl;

R₄ er valgt fra C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl eller -NR₁₄R₁₅, hvori C₅₋₈-arylet og det 5–8-leddede heteroarylet er valgt fra de følgende strukturene:



hvori hver R₁₆ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂ og -C₀₋₄-C(O)R₁₃, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, cyano, nitro, azido, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂,

-C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅,
 -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃, hvori sykloalkylet,
 heterosyklylet, arylet og heteroarylet er eventuelt ytterligere substituert
 med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av
 deuterium, halogen, cyano, nitro, azido, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-
 alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-
 aryl,

5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂,
 -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og
 -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

hver R₁₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen,
 deuterium, halogen, cyano, nitro, azido, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-
 alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-
 aryl,

5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂,
 -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og
 -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃,

de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller
 flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen,
 cyano, nitro, azido, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl,
 C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl,
 -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃,
 -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og -C₀₋₄-N(R₁₄)-
 C(O)R₁₃, hvori sykloalkylet, heterosyklylet, arylet og heteroarylet er
 eventuelt enda ytterligere substituert med én eller flere substituenten
 valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, cyano, nitro, azido,
 C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl,
 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁,
 -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃,
 -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;
 hver R₁₁ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen,
 deuterium, hydroksey, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₂₋₈-alkenyl, C₃₋₁₀-

sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosykl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy og -NR₁₄R₁₅, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, hydroksy, karbonyl, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosykl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy og -NR₁₄R₁₅; hver R₁₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl og 5–10-leddet heteroaryl, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, hydroksy, karbonyl, cyano, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosykl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy og -NR₁₄R₁₅; hver R₁₃ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, hydroksy, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosykl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy og -NR₁₄R₁₅, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, hydroksy, karbonyl, cyano, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosykl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy og -NR₁₄R₁₅; hver av R₁₄ og R₁₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, hydroksy, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, 3–10-leddet heterosykl, C₅₋₁₀-aryl, 5–10-leddet heteroaryl, sulfonyl, metansulfonyl, isopropylsulfonyl, syklopropylsulfonyl,

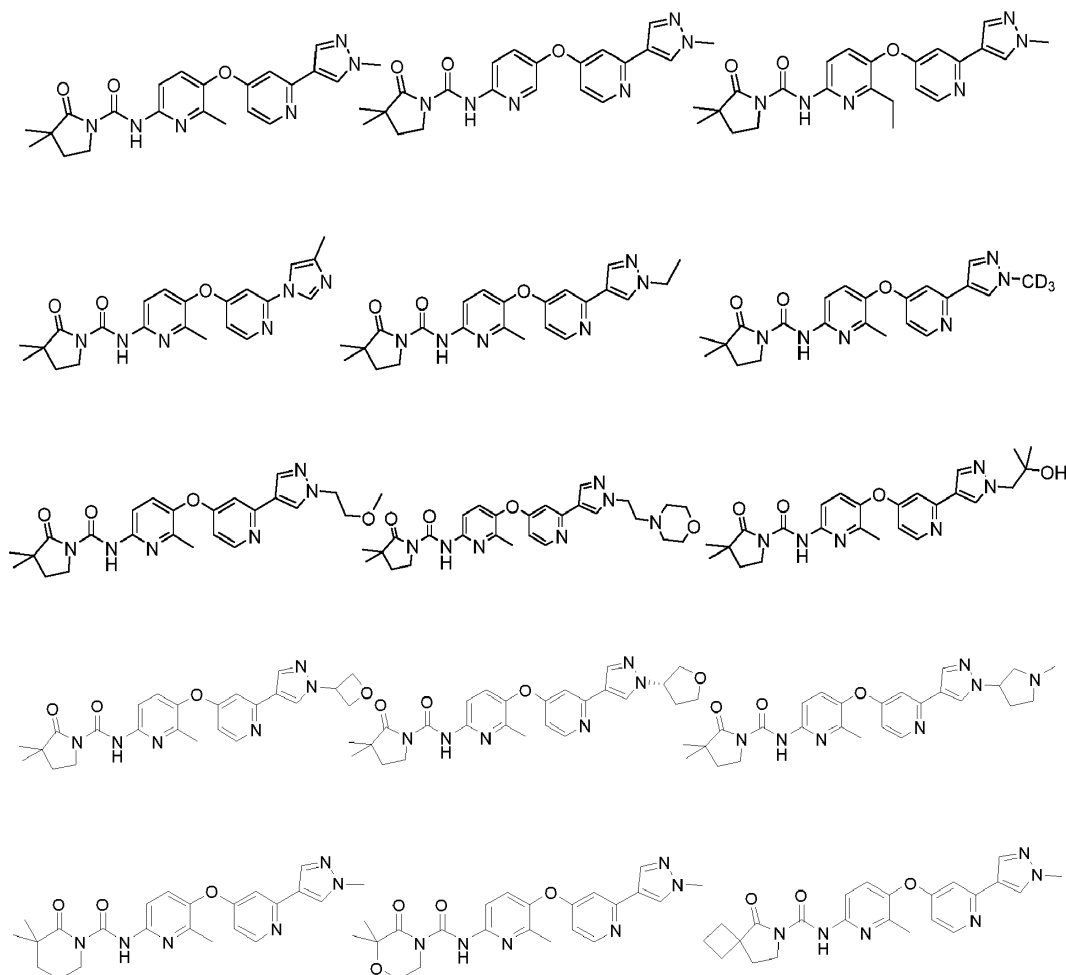
p-toluensulfonyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino og C₁₋₈-alkanoyl, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, hydroksy, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosyklyl, 3–10-leddet heterosyklyloksy, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy, amino, monoalkylamino, dialkylamino og C₁₋₈-alkanoyl; eller R₁₄ og R₁₅, sammen med nitrogenatom direkte festet dertil, danner 5–10-leddet heterosyklyl, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, hydroksy, C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkoksy, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyloksy, 3–10-leddet heterosyklyl, 3–10-leddet heterosyklyloksy, C₅₋₁₀-aryl, C₅₋₁₀-aryloksy, 5–10-leddet heteroaryl, 5–10-leddet heteroaryloksy, amino, monoalkylamino, dialkylamino og C₁₋₈-alkanoyl; og r er 0, 1 eller 2.

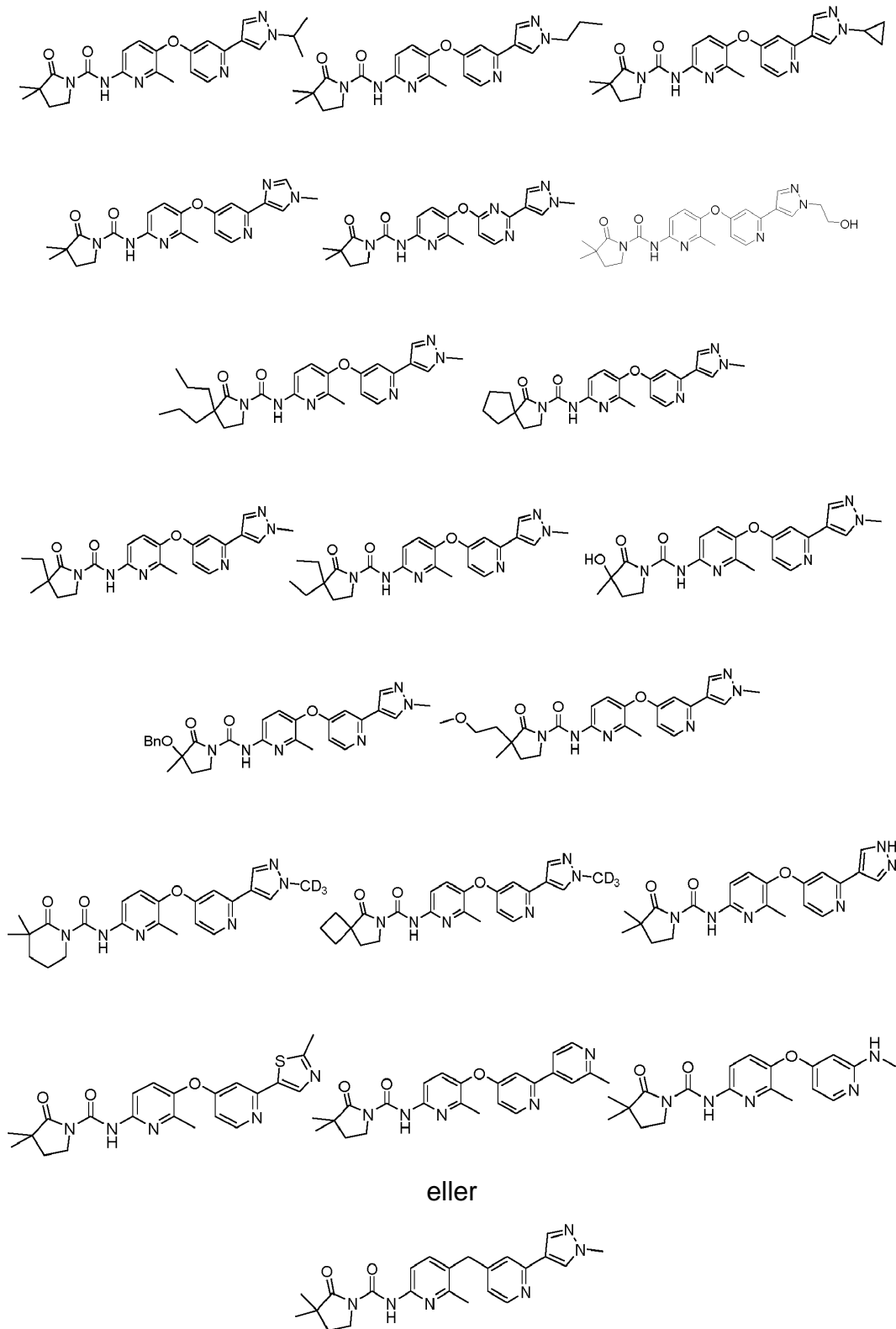
2. Forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 1, hvori hver R₁₆ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, 3–6-leddet heterosyklyl, fenyl og 5–6-leddet heteroaryl, de ovennevnte gruppene er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av deuterium, halogen, cyano, nitro, azido, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₃₋₈-sykloalkyl, 3–8-leddet heterosyklyl, C₅₋₈-aryl, 5–8-leddet heteroaryl, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ og -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

hver R₁₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, deuterium, fluor, klor, cyano, nitro, azido, metyl, etyl, isopropyl, allyl, etynyl, syklopropyl, syklopropylmetyl, oksa-syklobutyl, aza-syklopentyl, aza-sykloheksyl, fenyl, diazol, triazol, metansulfonyl, isopropylsulfonyl,

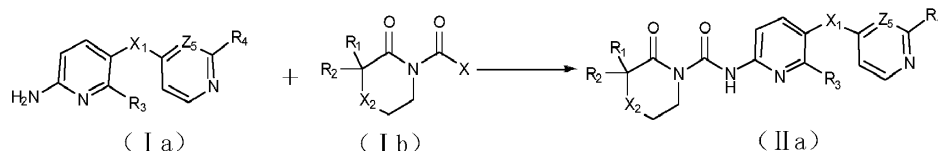
aminosulfonyl, metoksy, etoksy, isopropoksy, metoksyetyl, etoksyetyl, hydroksymetyl, hydroksyetyl, cyanometyl, trifluormetyl, trideuteriometyl, difluormetyl, dideuteriometyl, metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, acetyl, acetoksy, acetoksymetyl, amino, dimetylamino, aminometyl, aminokarbonyl, dimetylamino, aminokarbonyl og acetylamino;
hvori R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ og r er definert som i krav 1.

3. Forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen er valgt fra de følgende forbindelsene:





4. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende de følgende trinnene: forbindelsen av formel (IIa) syntetiseres gjennom en kondensasjonsreaksjon av forbindelsen av formel (Ia) eller et surt salt derav og forbindelsen av formel (Ib), og reaksjonsligningen er som følger:



hvor X er klor eller brom; X₁, X₂, Z₅, R₁, R₂, R₃ og R₄ er definert som i krav 1.

5. Farmasøytisk sammensetning, omfattende forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

6. Forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i behandling av kreft, tumor, autoimmun sykdom, metabolsk sykdom eller metastatisk sykdom.

7. Forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i behandling av eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft, lungekreft, brystkreft, nyrekarsinom, leverkreft, livmorhalskreft, benmetastasekreft, papillær skjoldbruskkjertelkreft, ikke-småcellet lungekreft, tykktarmskreft, gastrointestinal stromal tumor, fast tumor, melanom, mesoteliom, glioblastom, osteosarkom, multippelt myelom, hyperproliferativ sykdom, metabolsk sykdom, nevrodegenerativ sykdom, primærtumorsetemetastase (primary tumor site metastasis), myeloproliferativ sykdom, leukemi, revmatisk artritt, revmatoid artritt, osteoartritt, multippel sklerose, autoimmun nefritt, lupus, Crohns sykdom, astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, osteoporose, hypereosinofilt syndrom,

mastocytose eller mastcelleleukemi.

8. Forbindelsen av formel (IIa), stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i behandling av eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft, brystkreft, livmorhalskreft, glioblastom, multippelt myelom, metabolsk sykdom, nevrodegenerativ sykdom, primærtumorsetemetastase eller benmetastasekreft.