



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3943485 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

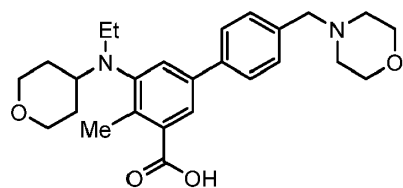
(45)	Translation Published	2024.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.27
(86)	European Application Nr.	21175920.4
(86)	European Filing Date	2012.04.13
(87)	The European Application's Publication Date	2022.01.26
(30)	Priority	2011.04.13, US, 201161474821 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	EP3486234, 2012.04.13
(73)	Proprietor	Epizyme, Inc., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	CHESWORTH, Richard, Concord, 01742, USA DUNCAN, Kenneth William, Westwood, 02090, USA KEILHACK, Heike, Belmont, 02478, USA WARHOLIC, Natalie, Auburndale, 02466, USA KLAUS, Christine, Weymouth, 02191, USA SEKI, Masashi, Tsukubashi, 300-2635, Japan SHIROTORI, Syuji, Tsukubashi, 300-2635, Japan KAWANO, Satoshi, Tsukubashi, 300-2635, Japan WIGLE, Timothy James Nelson, Waltham, 02451, USA KNUTSON, Sarah Kathleen, Cambridge, 02138, USA KUNTZ, Kevin Wayne, Woburn, 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-A1-2011/140324 WO-A2-2009/006577 WO-A1-2011/140325

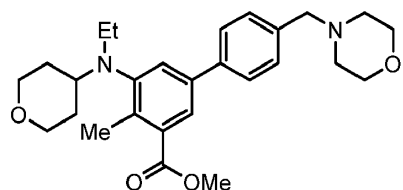
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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

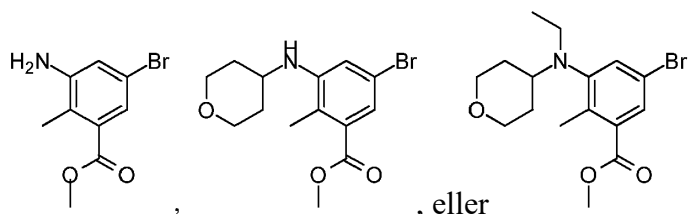
1. Forbindelse ifølge en hvilken som helst av de følgende formlene:



5 eller

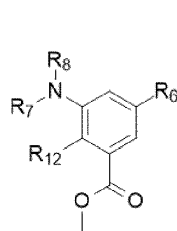


2. Forbindelse ifølge en hvilken som helst av de følgende formlene:

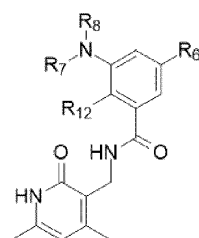


10

3. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel F, omfattende å konvertere en forbindelse med formel E til en forbindelse med formel F:



formel E



formel F

hvor

- 15 R_6 er C_6 - C_{10} -aryl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver av disse er eventuelt substituert med én eller flere $-Q_2-T_2$, hvor Q_2 er en binding eller C_1 - C_3 -alkylbindeledd eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C_1 - C_6 -alkoksy, og T_2 er H, halogen, cyano, -
 20 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 RS_2 , der hver av R_a , R_b og R_c uavhengig er H eller RS_3 , A^- er et farmasøytisk akseptabelt anion, hver av RS_2 og RS_3 , uavhengig, er C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -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 $-Q_3-T_3$, hvori Q_3 er en binding eller C_1-C_3 -alkylbindeledd hver eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C_1-C_6 -alkoksy, og T_3 er valgt fra gruppen som består av halogen, cyano, C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_8 -sykloalkyl, C_6-C_{10} -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 C_1-C_6 -alkyl, eller $-Q_3-T_3$ er okso; eller hvilke som helst to tilstøtende $-Q_2-T_2$, 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 substituenten valgt fra gruppen som består av halogen, hydroksyl, $COOH$, $C(O)O-C_1-C_6$ -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoksy, 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;

R_7 er $-Q_4-T_4$, der Q_4 er en binding, C_1-C_4 -alkylbindeledd, eller C_2-C_4 -alkenylbindeledd, hvert bindeledd eventuelt substituert med halogen, cyano, hydroksyl eller C_1-C_6 -alkoksy, og T_4 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 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 hver av R_{S4} og R_{S5} eventuelt substituert med én eller flere $-Q_5-T_5$, hvori Q_5 er en binding, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$ eller C_1-C_3 -alkylbindeledd, R_k er H eller C_1-C_6 -alkyl og T_5 er H, halogen, C_1-C_6 -alkyl, hydroksyl, cyano, C_1-C_6 -alkoksy, 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 $S(O)_qR_q$ der q er 0, 1 eller 2 og R_q 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_5 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 -alkoksy, 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 bortsett fra når T_5 er H, halogen, hydroksyl eller cyano; eller $-Q_5-T_5$ er okso; og

hver av R_8 og R_{12} , 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 halogen, hydroksyl, $COOH$, $C(O)O-C_1-C_6$ -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoksy, amino, mono- C_1-C_6 -

alkylamino og di-C₁-C₆-alkylamino; eller R₇ og R₈, sammen med N-atomet som de er festet til, danner en 4- til 11-leddet heterosykloalkylring som har 0 til 2 ytterligere heteroatomer, og den 4- til 11-leddede heterosykloalkylringen dannet av R₇ og R₈ er eventuelt substituert med én eller flere -Q₆-T₆, hvori Q₆ er en binding, C(O), C(O)NR_m, NR_mC(O), S(O)₂, eller C₁-C₃-alkylbindeledd, R_m er H eller C₁-C₆-alkyl, og T₆ 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)_pR_p der p er 0, 1 eller 2 og R_p 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 T₆ er eventuelt substituert med én eller flere substituenten 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 bortsett fra når T₆ er H, halogen, hydroksyl eller cyano; eller -Q₆-T₆ er okso;

hvori esteren av forbindelsen med formel E hydrolyseres til den korresponderende syren, fortrinnsvis ved anvendelse av en egnet base slik som natriumhydroksid i et polart løsningsmiddel slik som etanol; og

hvori den korresponderende syren utsettes for en standard amidkopplingsreaksjon, fortrinnsvis hvori den korresponderende syren reageres med et hensiktsmessig amin sammen med en hensiktsmessig amidkopplingsreagens slik som PYBOP i et egnet løsningsmiddel slik som DMSO for å gi forbindelsen med formel F.

4. Prosess ifølge krav 3, hvori R₆ er C₆-C₁₀-aryl substituert med én eller flere -Q₂-T₂ eller 5- eller 6-leddet heteroaryl substituert med én eller flere -Q₂-T₂; fortrinnsvis hvori R₆ er fenyl substituert med én eller flere -Q₂-T₂.

5. Prosess ifølge krav 3 eller 4, hvori:

R₇ er pyrrolidiny, piperidiny, tetrahydropyran, tetrahydro-2H-tiopyranyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl, hver eventuelt substituert med én eller flere -Q₅-T₅; fortrinnsvis hvori R₇ er tetrahydropyran;

R₈ er H, metyl, etyl eller etenyl; fortrinnsvis hvori R₈ er etyl; og

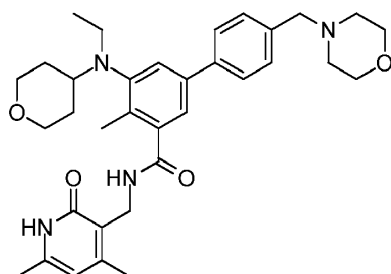
R₁₂ er H, metyl, etyl, etenyl eller halogen; fortrinnsvis hvori R₁₂ er metyl.

6. Prosess ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvori:

R₆ er fenyl substituert med én eller flere -Q₂-T₂;

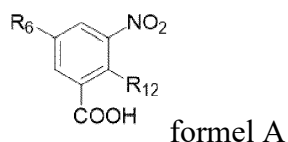
Q_2 er et usubstituert C_1 - C_3 -alkylbindeledd; fortrinnsvis et metylbindeledd; og
 T_2 er 4- til 7-leddet heterosykloalkyl; fortrinnsvis morfolinyl.

7. Prosess ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6; hvori forbindelsen med formel F
5 er:

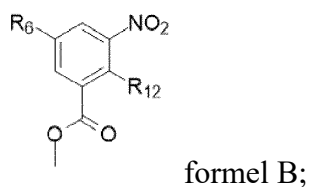


8. Prosess ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 7, hvori prosessen videre omfatter
trinn (i) til (iv):

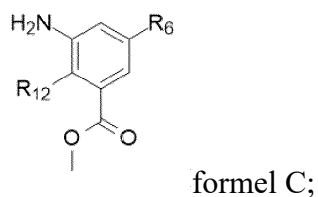
10 (i) å konvertere en forbindelse med formel A:



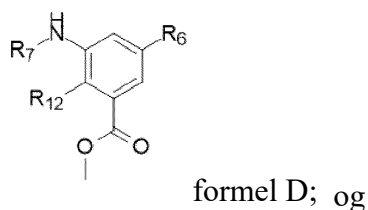
til en forbindelse med formel B:



(ii) å konvertere en forbindelse med formel B til en forbindelse med formel C:



15 (iii) å konvertere en forbindelse med formel C til en forbindelse med formel D:

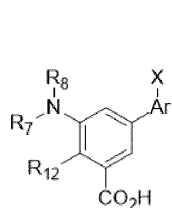


(iv) å konvertere en forbindelse med formel D til en forbindelse med formel E;

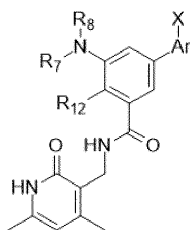
hvor R_6 , R_7 , R_8 og R_{12} er hver individuelt de samme som definert i et hvilket som helst

20 av kravene 3, 5 eller 6.

9. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel Z, omfattende å konvertere en forbindelse med formel Y til en forbindelse med formel Z:



formel Y

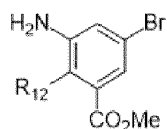


formel Z

5 hvori R_7 , R_8 og R_{12} er hver individuelt de samme som definert i et hvilket som helst av kravene 3, 5 eller 6; Ar er en arylring; og X er $-Q_2-T_2$ som definert i krav 3.

10. Prosess ifølge krav 9, hvori prosessen videre omfatter trinn (v) til (viii):

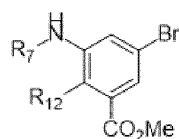
(v) å konvertere en forbindelse med formel U:



formel U

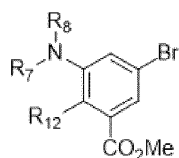
10

til en forbindelse med formel V:



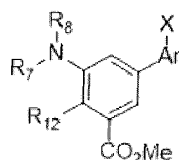
formel V;

(vi) å konvertere en forbindelse med formel V til en forbindelse med formel W:



formel W;

15 (vii) å konvertere en forbindelse med formel W til en forbindelse med formel X:



formel X; og

(viii) å konvertere en forbindelse med formel X til en forbindelse med formel Y;

hvor R_7 , R_8 , R_{12} , Ar og X hver for seg er de samme som definert i krav 9.