



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3194376 B1

NORWAY

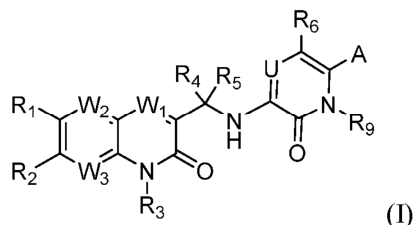
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

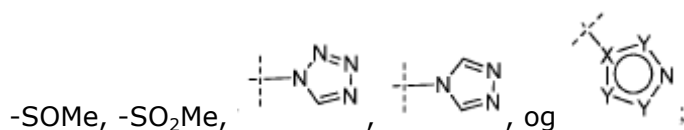
(21)	Translation Published	2019.02.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.24
(86)	European Application Nr.	15778433.1
(86)	European Filing Date	2015.09.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.26
(30)	Priority	2014.09.19, US, 201462053006 P 2015.03.04, US, 201562128089 P 2015.04.21, US, 201562150812 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Forma Therapeutics, Inc., 500 Arsenal St., Suite 100, Watertown, MA 02472, USA
(72)	Inventor	ASHWELL, Susan, 8 Heald Road, Carlisle, Massachusetts 01741, USA CAMPBELL, Ann-Marie, 248 Webb Circle, Monroe, Connecticut 06468, USA CARAVELLA, Justin Andrew, 121 Sciarappa Street 3, Cambridge, Massachusetts 02141, USA DIEBOLD, R. Bruce, 2 Dolores Avenue, Apt. 11, Waltham, Massachusetts 02452, USA ERICSSON, Anna, 16 Venus Drive, Shrewsbury, Massachusetts 01545, USA GUSTAFSON, Gary, 33 Ridgecrest Drive, Ridgefield, Connecticut 06877, USA LANCIA, Jr., David R., 45 West Broadway Unit 111, Boston, Massachusetts 02127, USA LIN, Jian, 3 Beechnut Street, Acton, Massachusetts 01720, USA LU, Wei, 40 Broadlawn Drive, Newton, Massachusetts 02467, USA WANG, Zhongguo, 19 Earl Street, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRIDIN-2(1H)-ONE QUINOLINONE DERIVATIVES AS MUTANT-ISOCITRATE DEHYDROGENASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/141153, WO-A1-2011/072174, WO-A1-2013/102431

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 I:**

- eller et farmasøytisk akseptabelt salt, enantiomer, hydrat, solvat eller
- 5 tautomer derav, hvor:
- hver W1 og W2 er uavhengig CH, CF eller N;
- W3 er uavhengig, CR₂ eller N;
- U er N eller CR₆;
- A er valgt fra gruppen bestående av H, D, halogen, CN, -CHO, -COOH,
- 10 -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂⁻, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, heteroaryl,



- hvor X og Y er uavhengig i hver forekomst C, N, NR', S og O, forutsatt at ringen inneholdende X og Y ikke kan ha mer enn 4 N eller NH-atomer eller mer enn ett S- eller O-atomer, og hvor S og O ikke er tilstøtende;
- 15 R og R' i hver forekomst er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, OH, CN, -CH₂CN, halogen, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆-alkyl, R₇S(O)₂⁻, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₈-cykloalkyl, C₃-C₈-cykloalkylalkyl, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl og heteroaryl, hvor hver R er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, C₁-C₆-alkoksy,
- 20 NH₂, R₇S(O)₂⁻, CN, C₃-C₈-cykloalkyl, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl, heteroaryl og R₇S(O)-;

- R₁ er uavhengig OH, CN, halogen, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₈-cykloalkyl, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl og heteroaryl, hvor hver C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₈-cykloalkyl, 3-
- 25 til 8-leddet heterocyklyl, aryl og heteroaryl er eventuelt substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, NH₂, CN, C₁-C₆-alkyl, og C₁-C₆-alkoksy;

hver R_2 er uavhengig H, OH, CN, halogen, CF_3 , CHF_2 , benzyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, NH_2 , $-O(CH_2)_nR'$, $-O(CH_2)_nC(O)NHR'$, $-O(CH_2)_nC(O)R'$, NHR_7 , $-N(R_7)(R_8)$, $NHC(O)R_7$, $NHS(O)R_7$, $NHS(O)_2R_7$, $NHC(O)OR_7$, $NHC(O)NHR_7$, $-S(O)_2NHR_7$, $NHC(O)N(R_8)R_7$, OCH_2R_7 , $CHRR'$ eller $OCHR'R_7$, hvor C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy er eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl substituert med én eller flere halogen, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl, -heteroaryl- $C(O)NH_2$ og heteroaryl;

eller R_1 og R_2 kan kombineres for å danne et C_4 - C_6 -cykloalkyl eller et 3- til 8-leddet heterocyklyl inneholdende minst ett atom valgt fra gruppen bestående av N, O og S;

R_3 er H, C_1 - C_6 -alkyl, eller -OH;

R_4 og R_5 er uavhengig H, halogen, CH_2OH , C_1 - C_3 -alkyl eller C_1 - C_3 -alkyl substituert med halogen, eller R_4 og R_5 når de kombineres kan danne en C_3 - C_6 -cykloalkyl eller C_3 - C_6 -heterocyklyl;

hver R_6 er H, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyl substituert med halogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkoksy substituert med én eller flere halogen, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl;

R_7 og R_8 er uavhengig H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, 3- til 8-leddet heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl; eller, når de kombineres, kan R_7 og R_8 danne en 3- til 8-leddet heterocyklyl- eller heteroarylring;

R_9 er uavhengig H, D, CD_3 , CF_3 , C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, hvori alkyl, alkenyl, alkynyl, og cycloalkyl er eventuelt substituert med amino, OH, halogen eller alkoksy;

n er 0, 1, eller 2; og

r er 0, 1, eller 2;

med det forbeholdet at når A er H, da er ikke R_1 C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy, og R_1 og R_2 kan ikke kombineres for å danne en 3- til 8-leddet heterocyklyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor A er CN, H eller F.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor A er CN og U er N.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er CN og R_9 er H, C_1 - C_6 -alkyl eller C_3 - C_6 -cykloalkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R_9 er metyl.

- 6.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_3 er H, metyl eller etyl.
- 7.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor:
- a) R_4 og R_5 er H; eller
 - b) R_4 er H og R_5 er metyl; eller
 - 5 c) R_4 og R_5 er halogen; eller
 - d) R_4 er F og R_5 er metyl; eller
 - e) R_4 og R_5 kan kombineres for å danne en C_3 - C_5 -cycloalkyl.
- 8.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 er H og R_5 er (S)-metyl.
- 9.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor W_1 , W_2 , og W_3 er CH eller CF.
- 10 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor W_1 eller W_3 er N.
- 11.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_1 er halogen.
- 12.** Forbindelse ifølge krav 11, hvor R_1 er klor.
- 13.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor:
- a) R_2 er H, halogen, eller C_1 - C_6 -alkoksy; eller
 - 15 b) R_2 er C_1 - C_6 -alkoksy substituert med heteroaryl eller 3- til 8-ledd heterocyklyl.
- 14.** Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:
- 5- $\{[(6\text{-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)metyl]amino\}$ -1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 20 6-klor-3- $\{[(1\text{-etyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}]metyl\}$ -1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 6-klor-3- $\{[(1\text{-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}]metyl\}$ -1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 25 5- $\{[(6\text{-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)metyl]amino\}$ -6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

- 6-klor-3-{{(1-cyklopropyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}metyl}-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 6-klor-3-{{(1,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}metyl}-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 5 3-{{(6-brom-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}metyl}-6-klor-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 6-klor-3-({[2-okso-6-(trifluormetyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}metyl)-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 10 6-klor-3-({[1-metyl-2-okso-6-(trifluormetyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}metyl)-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 6-klor-7-metoksy-3-{{(1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}metyl}-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 6-klor-3-{{(1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino}metyl}-7-(pyridin-2-ylmetoksy)-1,2-dihydrokinolin-2-on;
- 15 5-{{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril};
- 5-{{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril};
- 20 5-{{[(1R)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril};
- 5-{{[(1S)-1-(6-klor-7-fluor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril};
- 5-{{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyrazin-2-karbonitril};
- 25 5-{{[(1R)-1-(6-klor-7-fluor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril};

- 5-{{1-(6-klor-7-fluor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{(1S)-1-(6-klor-7-metoksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5 5-{{(1R)-1-(6-klor-7-metoksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{1-(6-klor-7-metoksy-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 10 5-{{(1S)-1-[6-klor-2-okso-7-(pyridin-2-ylmetoksy)-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{(1R)-1-[6-klor-2-okso-7-(pyridin-2-ylmetoksy)-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{1-[6-klor-2-okso-7-(pyridin-2-ylmetoksy)-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 15 5-{{(1S)-1-{6-klor-2-okso-7-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etoksy]-1,2-dihydrokinolin-3-yl}etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{(1S)-1-[6-klor-7-(cyklopropylmetoksy)-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 20 5-{{(1S)-1-[6-klor-2-okso-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{(1S)-1-(6-klor-8-fluor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 5-{{(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydro-1,8-naftyridin-3-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;
- 25 5-{{(1R)-1-(7-klor-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-yl)etyl}amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

5-{[(1S)-1-(7-klor-3-okso-3,4-dihydrokinoksalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

5-{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-6-okso-1-(trifluormetyl)-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

- 5 5-{[(1S)-1-[6-klor-7-(2-hydroksypropan-2-yl)-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

5-{[(1S)-1-(6-klor-7-cyklopropyl-2-okso-1,2-dihydro-1,8-naftyridin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

- 10 5-{[(1S)-1-{6-klor-7-[(2-hydroksy-2-metylpropyl)amino]-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl}etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-klor-2-okso-1,2-dihydro-1,8-naftyridin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril;

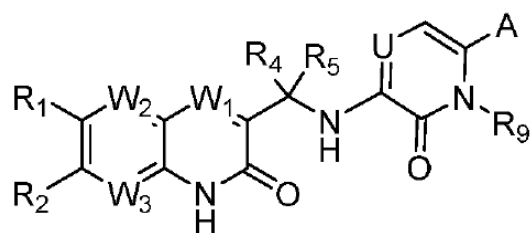
- 15 6-klor-3-[(1S)-1-{[1-metyl-2-okso-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}etyl]-1,2-dihydrokinolin-2-on; og

5-{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2 karboksamid.

- 20 **15.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er 5-{[(1S)-1-(6-klor-2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridin-2-karbonitril.

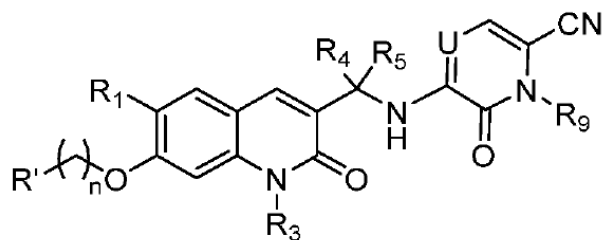
16. Forbindelse ifølge krav 1 som har:

- a) Formel Ia:



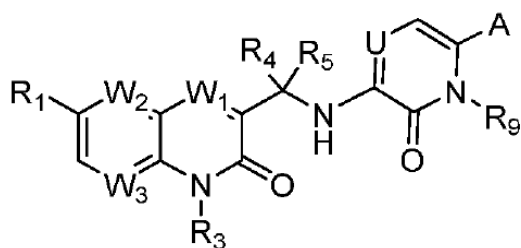
(Ia); eller

b) Formel Ia-2:



(Ia-2); eller

c) Formel Ib:

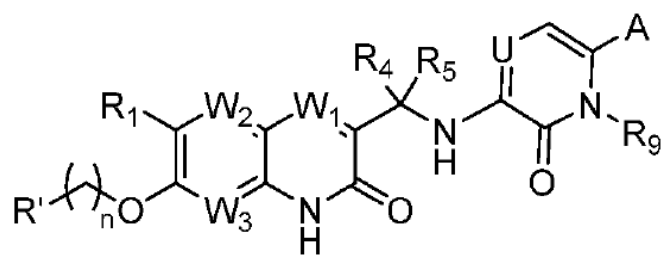


(Ib).

5

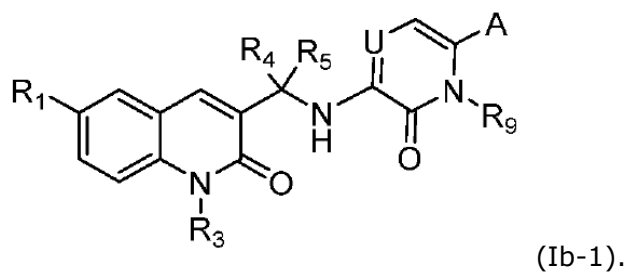
17. Forbindelse ifølge krav 16 som har:

a) Formel Ia-1:



(Ia-1); eller

b) Formel Ib-1:



- 18.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som
5 helst av kravene 1-17 og en farmasøytisk akseptabel bærer.