



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3303317 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

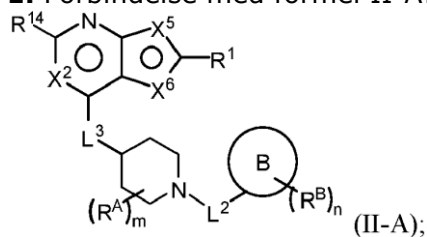
(45)	Translation Published	2022.03.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	16803881.8
(86)	European Filing Date	2016.03.16
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2016.03.15, AR, P1601006892015.06.04, US, 201562171108 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 MD
(73)	Proprietor	The Regents of The University of Michigan, 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, Michigan 48109-2590, USA Kura Oncology, Inc., 12730 High Bluff Drive, Suite 400, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	GREMBECKA, Jolanta, 1600 Huron Parkway2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, USA BORKIN, Dmitry, 301 Heights Lane Apartment 34A, Feasterville, Pennsylvania 19053, USA CIERPICKI, Tomasz, 1600 Huron Parkway2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, USA POLLOCK, Jonathan, 1600 Huron Parkway2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, USA LI, Liansheng, 13569 Arroyo Dale Lane, San Diego, CA 92130, USA WU, Tao, 2355 Terraza Guitara, Carlsbad, CA 92009, USA FENG, Jun, 6160 Quail Run Street, San Diego, CA 92130, USA REN, Pingda, 5534 Havenridge Way, San Diego, CA 92130, USA LIU, Yi, 4841 Barlows Landing Cove, San Diego, CA 92130, USA KLOSSOWSKI, Szymon, 1600 Huron Parkway2nd Floor, Ann Arbor, MI 48109-2590, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

- (54) Title **METHODS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITING THE INTERACTION OF MENIN WITH MLL PROTEINS**
- (56) References
Cited: US-A1- 2011 065 690
US-A1- 2014 371 239
WO-A1-2014/164543
DMITRY BORKIN ET AL: "Pharmacologic Inhibition of the Menin-MLL Interaction Blocks Progression of MLL Leukemia In?Vivo", CANCER CELL, vol. 27, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 589-602, XP055401462, US ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.016

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/>

[EP3303317]

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formel II-A:**

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X^2 er CR^2 eller N;

X^5 er S;

X^6 er CR^3 eller N;

10 L^3 er et karbonyl, O, S, $-NR^5-$, $-NR^6CH_2-$, $-NR^6C(=O)-$, $-NR^6SO_2-$, alkylen, alkenylen, heteroalkylen, alkylenkarbonyl, alkenylenkarbonyl eller heteroalkylenkarbonyl;

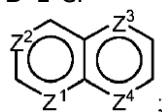
L^2 er en binding, karbonyl, O, S, $-NR^5-$, $-NR^6CH_2-$, $-NR^6C(=O)-$, $-NR^6SO_2-$, alkylen, alkenylen, heteroalkylen, alkylenkarbonyl, alkenylenkarbonyl eller heteroalkylenkarbonyl;

15 m er et heltall fra 0 til 3;

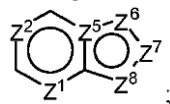
B er valgt fra B-I, B-II, B-III og B-IV;

hvor B ved hvert ringatom er forbundet med L^2 ;

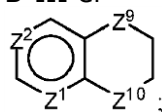
B-1 er



20 B-II er



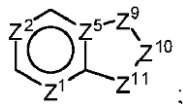
B-III er



B-IV er

[EP3303317]

2



hver av Z^1 , Z^2 , Z^3 og Z^4 uavhengig er CR^7 eller N;

Z^5 er C eller N;

hver av Z^6 , Z^7 og Z^8 uavhengig er CR^8 , N, NR^9 , O eller S;

5 hver av Z^9 , Z^{10} og Z^{11} uavhengig er CR^{10} , $CR^{11}R^{12}$, NR^{13} , O eller S;

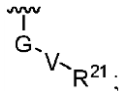
n er et heltall fra 0 til 6;

hver av R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} og R^{13} er, ved hver forekomst, uavhengig valgt fra H, halo, hydroksyl, amino, cyano, dialkylfosfinoksid, okso, karboksyl, amido, acyl, alkyl, sykloalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, hydroksyalkyl, alkoksy, alkylamino, sykloalkylalkyl, sykloalkyloksy, sykloalkylalkyloksy, sykloalkylamino, sykloalkylalkylamino, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, heterosyklyloksy, heterosyklylalkyloksy, heterosyklylamino, heterosyklylalkylamino, aryl, aralkyl, aryloksy, aralkyloksy, arylamino, aralkylamino, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloksy, heteroarylalkyloksy, heteroarylamino og heteroarylalkylamino;

R^A ved hver forekomst er uavhengig valgt fra halo, hydroksyl, amino, cyano, dialkylfosfinoksid, okso, karboksyl, amido, acyl, alkyl, sykloalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, hydroksyalkyl, alkoksy, alkylamino, sykloalkylalkyl, sykloalkyloksy, sykloalkylalkyloksy, sykloalkylamino, sykloalkylalkylamino, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, heterosyklyloksy, heterosyklylalkyloksy, heterosyklylamino, heterosyklylalkylamino, aryl, aralkyl, aryloksy, aralkyloksy, arylamino, aralkylamino, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloksy, heteroarylalkyloksy, heteroarylamino og heteroarylalkylamino,

hvor to R^A -grupper festet til samme atom eller forskjellige atomer eventuelt sammen kan danne en bro eller ring;

R^B er valgt fra



G er valgt fra en binding, alkylen, heteroalkylen, en C_{3-12} -karbocyklus, en 3- til 12-leddet heterosyklus og kombinasjoner derav, hvori G eventuelt er substituert med én eller flere R^{32} -grupper;

[EP3303317]

V er fraværende eller valgt fra en C₃₋₁₂-karbosyklus og en 3- til 12-leddet heterosyklus, hvori V eventuelt er substitueret med én eller flere R³²-grupper;

hver av R²¹ og R³² ved hver forekomst er uavhengig valgt fra:

5 H, halogen, -OR²⁰, -SR²⁰, -N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -OC(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R²⁰), -P(O)(OR²⁰)₂, -P(O)(R²⁰)₂, -OP(O)(OR²⁰)₂ og -CN;

10 C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl og C₂₋₆-alkynyl, der hver eventuelt ved hver forekomst er uavhengig substitueret med én eller flere substituenten valgt fra halogen, -OR²⁰, -SR²⁰, -N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -OC(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R²⁰), -P(O)(OR²⁰)₂, -P(O)(R²⁰)₂, -OP(O)(OR²⁰)₂, -CN, en C₃₋₁₀-karbosyklus og en 3- til 10-leddet heterosyklus; og

en C₃₋₁₀-karbosyklus og en 3- til 10-leddet heterosyklus;

15 hvori to R³² på samme karbonatom kan komme sammen for å danne en C₃₋₁₀-karbosyklus eller 3- til 10-leddet heterosyklus; og

20 hvori hver C₃₋₁₀-karbosyklus og 3- til 10-leddet heterosyklus av R³² eventuelt er uavhengig substitueret med én eller flere substituenten valgt fra halogen, -OR²⁰, -SR²⁰, -N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -OC(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R²⁰), -P(O)(OR²⁰)₂, -P(O)(R²⁰)₂, -OP(O)(OR²⁰)₂, -CN, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl og C₂₋₆-alkynyl;

R²⁰ ved hver forekomst er uavhengig valgt fra:

hydrogen;

25 C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl og C₂₋₆-alkynyl, der hver eventuelt ved hver forekomst er uavhengig substitueret med én eller flere substituenten valgt fra halogen, -OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³⁰)₂, -N(R³⁰)C(O)R³⁰, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -C(O)N(R³⁰)₂, -OC(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂N(R³⁰)₂, -N(R³⁰)S(O)₂R³⁰, -NO₂, -P(O)(OR³⁰)₂, -P(O)(R³⁰)₂, -OP(O)(OR³⁰)₂ og -CN; og

en 3- til 10-leddet heterosyklus og en C₃₋₁₀-karbosyklus;

30 R³⁰ ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl og C₂₋₆-alkynyl; og

R¹⁴ er halo, hydroksyl, amino, cyano, dialkylfosfinoksid, karboksyl, amido, acyl, alkyl, sykloalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, hydroksyalkyl, alkoksy, alkylamino, sykloalkylalkyl, sykloalkyloksy, sykloalkylalkyloksy, sykloalkylamino,

[EP3303317]

4

sykloalkylalkylamino, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, heterosyklyloksy, heterosyklylalkyloksy, heterosyklylamino, heterosyklylalkylamino, aryl, aralkyl, aryloksy, aralkyloksy, arylamino, aralkylamino, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloksy, heteroarylalkyloksy, heteroarylamino eller heteroarylalkylamino.

5

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^{14} er halo, hydroksyl, alkoksyl, alkylamino, amino, cyano, amido, alkyl, heteroalkyl eller haloalkyl.

10

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X^6 er CR^3 , og R^3 i X^6 er valgt fra H, halo, amino, karboksyl og alkyl.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori L^2 er C_1 - C_4 -alkylen, og L^3 er karbonyl, O, S eller $-NR^5-$.

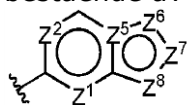
15

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X^2 er N, R^1 er et haloalkyl, og R^5 er H eller alkyl.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori B er B-II.

20

7. Forbindelsen ifølge krav 6, hvori B-II er forbundet med L^2 i en posisjon bestående av



25

8. Forbindelsen ifølge krav 1, omfattende B-II, hvori:

Z^1 og Z^2 er CR^7 ;

Z^5 er C;

Z^6 er NR^B ; og

Z^7 og Z^8 er CR^8 .

30

9. Forbindelsen ifølge krav 1, omfattende B-II, hvori:

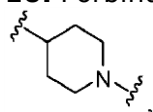
Z^1 er CCH_3 ;

[EP3303317]

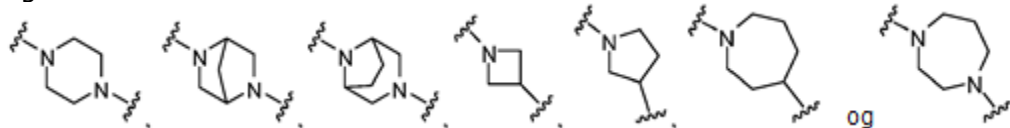
5

 Z^2 og Z^8 er CH; Z^5 er C; Z^6 er NR^B ; og Z^7 er CCN.

5

10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori V er valgt fra:

og



10

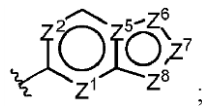
der en hvilken som helst eventuelt er substitueret med én eller flere R^{32} -grupper.**11.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori G er alkylen eventuelt substitueret med én eller flere R^{32} -grupper.

15

12. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori: X^5 er S; X^6 er CR^3 , hvori R^3 i X^6 er valgt fra H, halo, amino, karboksyl og alkyl; L^2 er C_1 - C_4 -alkylen; L^3 er karbonyl, O, S eller $-NR^5$;

20

B er

 Z^1 og Z^2 er CR^7 ; Z^5 er C; Z^6 er NR^B ;

25

 Z^7 og Z^8 er CR^8 ; R^1 er et haloalkyl; R^{14} er halo, hydroksyl, alkoksyl, alkylamino, amino, cyano, amido, alkyl, heteroalkyl eller haloalkyl; og

[EP3303317]

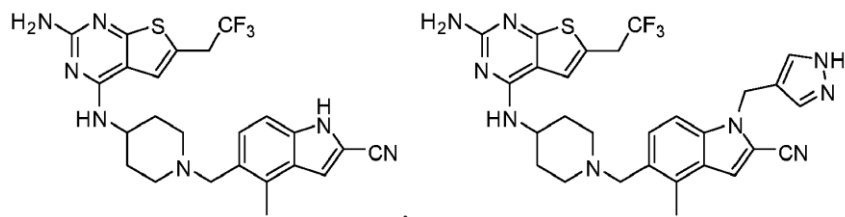
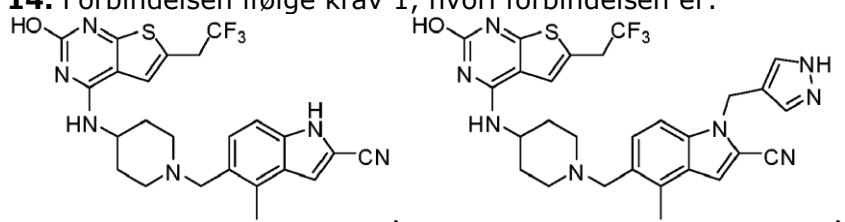
6

V er valgt fra en C₃₋₁₂-karbosyklus og en 3- til 12-leddet heterosyklus, der hver eventuelt er substituert med én eller flere R³²-grupper.

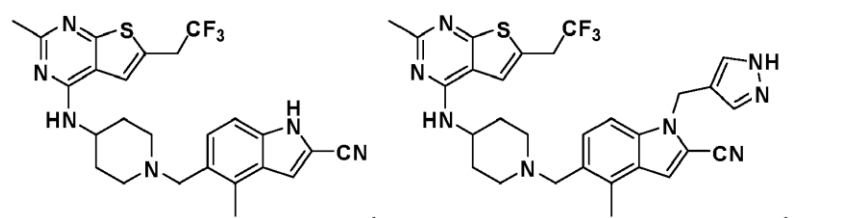
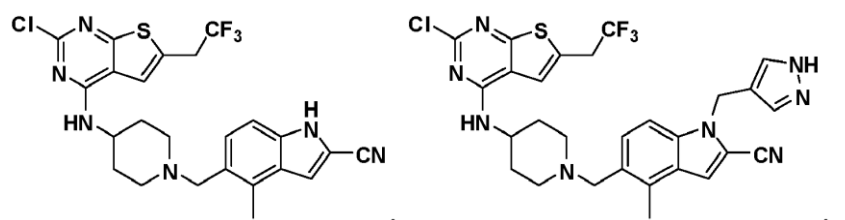
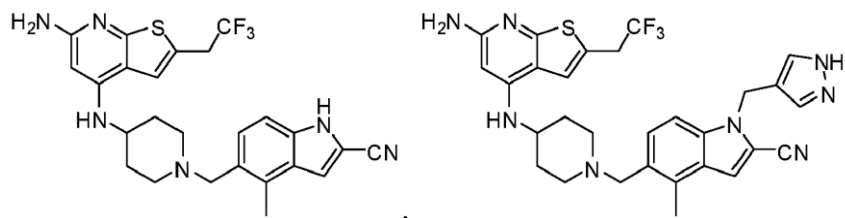
13. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R¹⁴ er hydroksyl, alkylamino eller amino.

5

14. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



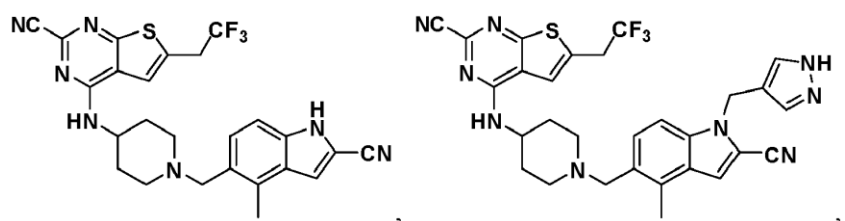
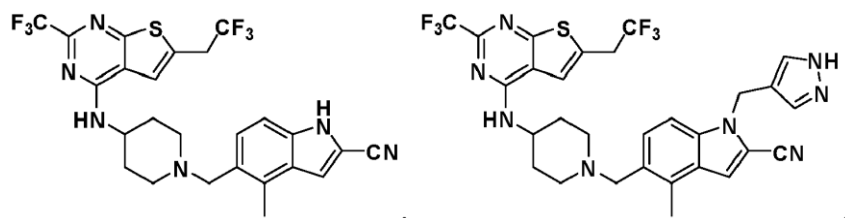
10



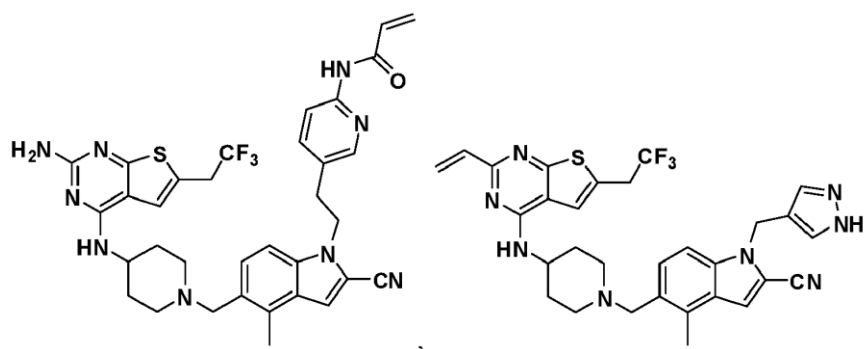
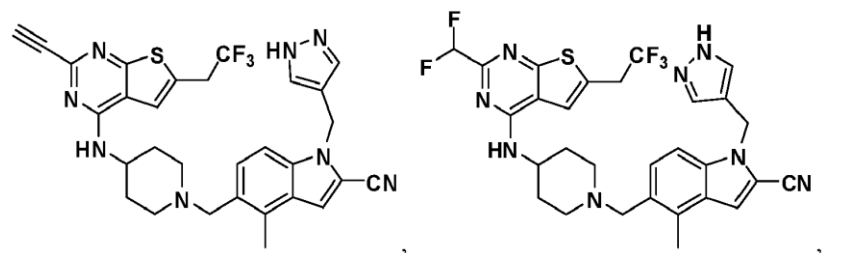
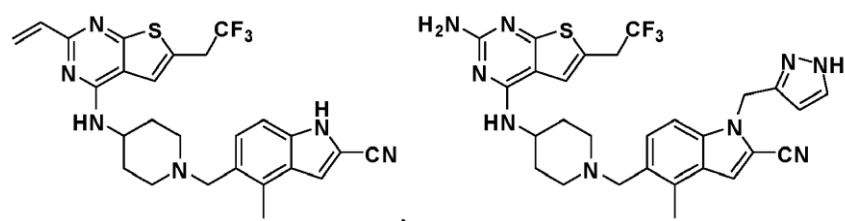
15

[EP3303317]

7



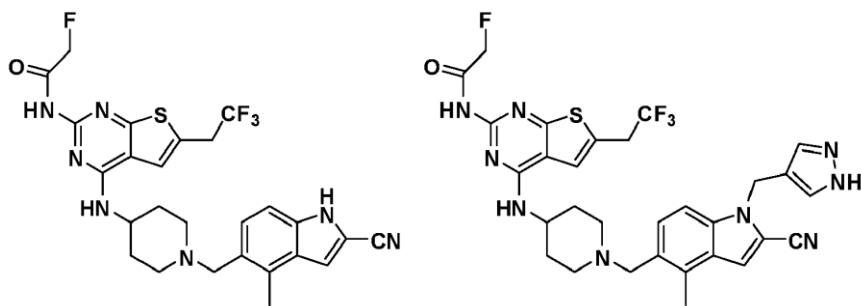
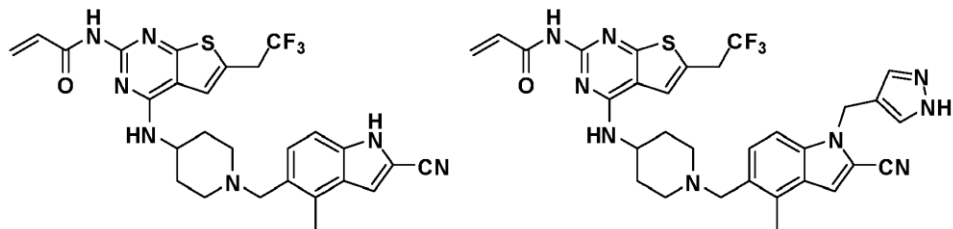
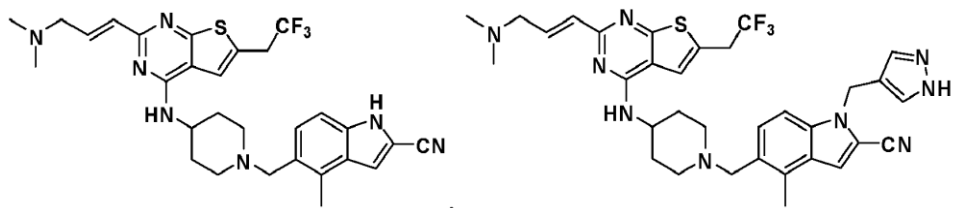
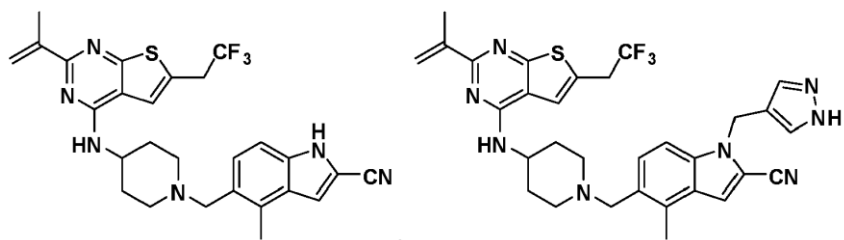
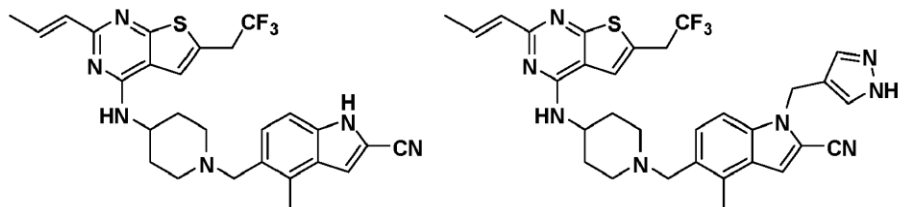
5



10

[EP3303317]

8

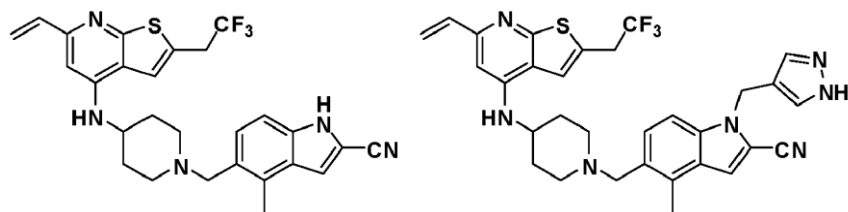


5

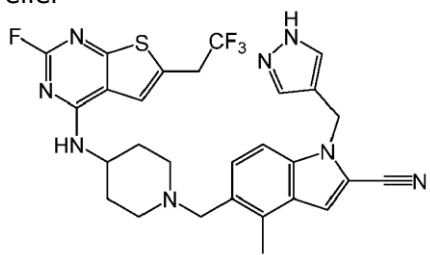
10

[EP3303317]

9



eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

16. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1, eller anvendelse i en fremgangsmåte eller å behandle leukemi, hematologisk malignitet, kreft med fast tumor, prostatakreft, brystkreft, leverkreft, hjernetumor eller diabetes hos et individ med behov eller dette.