



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3341379 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.09
(86)	European Application Nr.	16757513.3
(86)	European Filing Date	2016.08.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.04
(30)	Priority	2015.08.27, EP, 15382433 2015.12.11, EP, 15382615
(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 Validation States:	BA;ME
	Designated Extension States:	MA; MD
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Inventor	DOMINGUEZ, Esteban, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA GUO, Deqi, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206- 6288, USA MADER, Mary Margaret, c/o Eli Lilly and CompanyP.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA NGUYEN, Anh-Quan Hannah, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA DEL PRADO, Miriam Filadelfa, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA RICHETT, Michael Enrico, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA RODRIGUEZ, Michael John, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA YIP, Yvonne Yee Mai, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA YU, Kuo-Long, c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288, USA

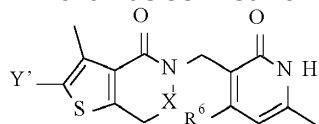
(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **INHIBITORS OF EZH2**

(56) References

Cited: WO-A1-2014/177982
WO-A1-2014/097041

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 formelen:**

hvor:

X er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

Y' er $\text{-NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-sykloheksyl-4-yl-N-metyl-N-metoksyetyl}$ eller $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-sykloheks-4-yl-azetidin-1-yl}$, hvori azetidin-1-yl eventuelt er substituert med metoksy, 2-propoksy, metoksymetyl, metoksyetoksy, syklopropyloksy, syklopropylmetoksy, pyrazolyl, metylpyrazolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyloksy eller morfolinyl;

R^4 er sykloheks-4-yl substituert med N-metyl-N-metoksyetyl-amino, N-metyl-N-syklopropyl-amino eller azetidin-1-yl, hvori azetidin-1-yl er substituert med metoksy, etoksy, metoksyetoksy, syklopropyloksy eller pyrazolyl;

R^5 er metyl eller etyl; og

R^6 er metyl eller klor; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen eller salt derav ifølge krav 1, hvori X er $-\text{CH}_2-$.

3. Forbindelsen eller salt derav ifølge krav 1, hvori X er $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.

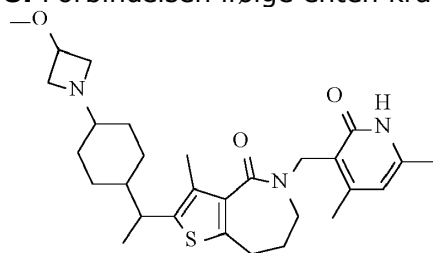
4. Forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori Y' er $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-sykloheksyl-4-yl-N-metyl-N-metoksyetyl}$ eller $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-sykloheks-4-yl-azetidin-1-yl}$ hvori azetidin-1-yl eventuelt er substituert med metoksy, 2-propoksy, metoksymetyl, metoksyetoksy, syklopropyloksy, syklopropylmetoksy, pyrazolyl, metylpyrazolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyloksy eller morfolinyl.

5. Forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori Y' er $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-sykloheks-4-yl-azetidin-1-yl}$, hvori azetidin-1-yl eventuelt er substituert med metoksy, 2-propoksy, metoksymetyl, metoksyetoksy, syklopropyloksy, syklopropylmetoksy, pyrazolyl, metylpyrazolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyloksy eller morfolinyl.

6. Forbindelsen eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R^6 er metyl.

7. Forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori Y' er $-NR^4R^5$.

8. Forbindelsen ifølge enten krav 1 eller 3 som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 8 som er 5-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-[(1R)-1-[4-(3-metoksyazetidin-1-yl)sykloheksyl]etyl]-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelsen ifølge krav 9 som er 5-[(4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-[(1R)-1-[trans-4-(3-metoksyazetidin-1-yl)sykloheksyl]etyl]-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, bærere eller tynnere.

12. Forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i terapi.

13. Forbindelsen eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i behandling av kreft.

14. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 13, hvori krefen er valgt fra gruppen bestående av lymfomer, rhabdoide tumorer, tumor som mangler eller er defekte i én eller flere bestanddeler av SWI/SNF-komplekset, MLL-

kompleksene, og konstitutivt aktiv PI3K-signalvei, sarkomer, multippelt myelom, melanom, gastrointestinal kreft, kolorektal kreft, lungekreft, nyrekreft, brystkreft, eggstokkreft og prostatakreft.

5 **15.** Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er diffust stort B-cellelymfom eller follikulært lymfom.

16. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14 eller 15, hvori kreften er diffust stort B-cellelymfom.

10

17. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er rhabdoid tumor som mangler SNF5.

15

18. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er gastrisk kreft.

19. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er eggstokkreft.

20

20. Forbindelsen eller salt derav for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er multippelt myelom.

25

21. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i samtidig, separat eller sekvensiell kombinasjon med karboplatin og paclitaxel i behandling av eggstokkreft.

30

22. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i samtidig, separat eller sekvensiell kombinasjon med karboplatin og paclitaxel i behandling av gastrisk kreft.

23. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i samtidig, separat eller sekvensiell kombinasjon med gemcitabin og cisplatin i behandling av lungekreft.

35

24. Forbindelse eller salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i samtidig, separat eller sekvensiell kombinasjon med irinotekan og oksaliplatin i behandling av kolorektal kreft.