



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3746446 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

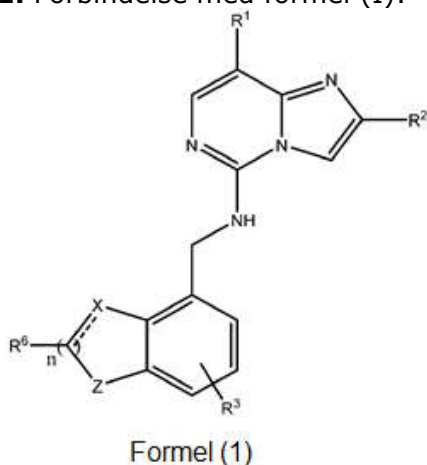
(45)	Translation Published	2022.08.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.11
(86)	European Application Nr.	19710816.0
(86)	European Filing Date	2019.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.09
(30)	Priority	2018.01.31, US, 201862624176 P 2018.05.17, US, 201862672701 P 2018.10.19, US, 201862747736 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
(73)	Proprietor	Mirati Therapeutics, Inc., 3545 Cray Court, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	MARX, Matthew, Arnold, 10231 Lone Dove Street, San Diego, CA 92127, USA LEE, Matthew, Randolph, 912 Crest Road, Del Mar, CA 92014, USA BOBINSKI, Thomas, P., 9045 Judicial Dr Apt 1116, San Diego, CA 92122-4647, USA BURNS, Aaron, Craig, 16954 Manresa Court, San Diego, CA 92128, USA ARORA, Nidhi, 3917 Lago Di Grata Circle, San Diego, CA 92130, USA CHRISTENSEN, James, Gail, 4276 Kerwood Court, San Diego, CA 92130, USA KETCHAM, John, Michael, 7447 Baltic Street, San Diego, CA 92111, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PRC2 INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/221092 WO-A1-2016/103255

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/>

EP3746446

1

Patentkrav*1. Forbindelse med formel (I):**

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor:

----- representerer en enkelt- eller en dobbeltbinding;

Z er O eller S;

X er O, CR⁵, CR⁵OH eller C(R⁵)₂, hvori:

10 når X er O, er ----- en enkeltbinding;

når X er C(R⁵)₂, er ----- en enkeltbinding;

når X er CR⁵OH, er ----- en enkeltbinding; eller

når X er CR⁵, er ----- en dobbeltbinding;

15 R¹ er aryl, heteroaryl, L-sykloalkyl, -N(R⁵)heterosyklyl eller L-heterosyklyl, hvori aryl-, heteroaryl- eller syklyldelen av L-sykloalkylet, N(R⁵)heterosyklylet eller L-heterosyklylet eventuelt er substituert med én eller flere R⁴;

R² er cyano, -COOR⁵ eller -C(O)N(R⁵)₂; eller R² er -C(O)N(R^{5a})₂ hvori hver R^{5a} sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner en 5-8-leddet heterosyklisk ring, eventuelt substituert med én eller flere R⁴;

20 hver R³ uavhengig er C1-C3-alkyl eller halogen;

hver R⁴ uavhengig er okso, cyano, halogen, -PO₃(C1-C3-alkyl)₂, alkoksy, hydroksyalkyl, heteroalkyl, aralkyl, haloalkyl, -COOR⁵, -Y²-haloalkyl, -Y¹-C1-C6-alkyl, -Y²-C1-C6-alkyl, -L-sykloalkyl, -L-heteroaryl, -L-heterosyklyl, -Y¹-heterosyklyl, -Y²-heterosyklyl, -L-N(R⁵)₂, -O-L-N(R⁵)₂, -C(CF₃)N(R⁵)₂, -Y¹-N(R⁵)₂

EP3746446

2

eller $-Y^2-N(R^5)_2$ hvori ringpartiet av aralkylet, -L-sykloalkylet, -L-heteroarylet, -L-heterosyklylet eller $-Y^1$ -heterosyklylet eventuelt er substituert med én eller flere R^7 ;

L er en binding eller C1-C4-alkylen;

5 Y^1 er en binding, $-C(O)-$ eller $-NHC(O)-$;

Y^2 er en binding, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ eller $-NR^5SO_2-$;

hver R^5 er hydrogen eller C1-C3-alkyl;

R^6 er hydrogen, C1-C3-alkyl, halogen, haloalkyl, hydroksyalkyl eller heteroalkyl;

10 hver R^7 er okso, cyano, hydroksyl, alkoksy, halogen, haloalkyl, hydroksyalkyl, heteroalkyl, sykloalkyl, $-L-N(R^5)_2$, C1-C6-alkyl eller $-Y^1$ -heterosyklyl; og

n er 1 eller 2.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

15 Z er O.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

Z er S.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

n er 1.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

25 n er 2.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

30 R^2 er cyano.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

EP3746446

3

R^2 er $-\text{COOR}^5$.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

5 R^2 er $-\text{C(O)N(R}^5\text{)}_2$.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

10 R^3 er halogen.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^3 er fluor.

15 **11.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X er $\text{C(R}^5\text{)}_2$ og ----- er en enkeltbinding;
 X er CR^5 og ----- er en dobbeltbinding; eller
 X er O og ----- er en enkeltbinding.

20 **12.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er aryl eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

25 **13.** Forbindelsen ifølge krav 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 arylet er fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

30 R^1 er heteroaryl eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

15. Forbindelsen ifølge krav 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

EP3746446

4

heteroarylet er pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, triazinyl, pyridyl, pyridinyl-2-on, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoksazolyl, isoindolinyl, naftridinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolinyl eller 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazolyl;

5 hver eventuelt substituert med én eller flere R⁴.

16. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er -L-sykloalkyl eventuelt substituert med én eller flere R⁴.

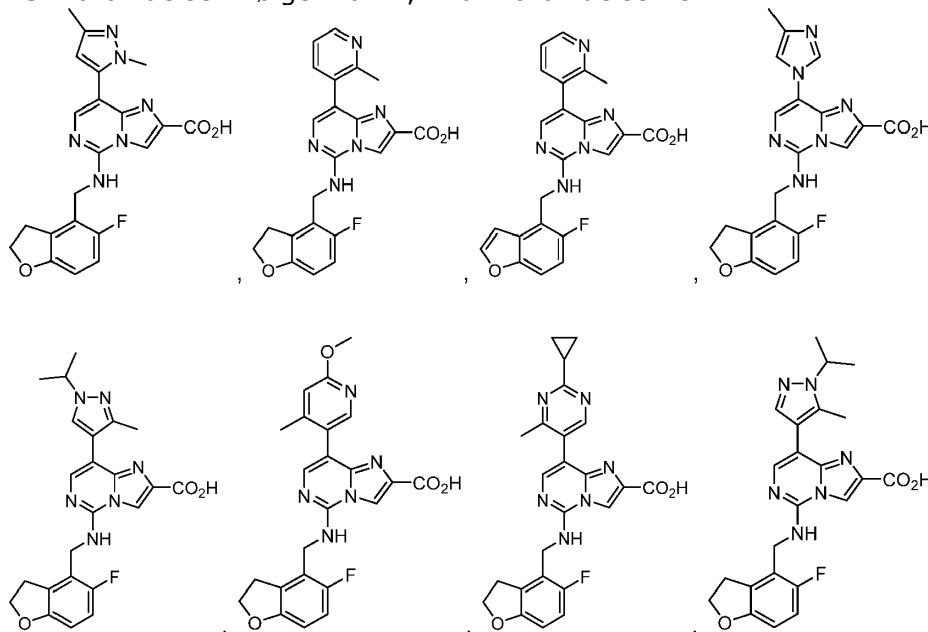
10

17. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er -L-heterosyklisk eventuelt substituert med én eller flere R⁴.

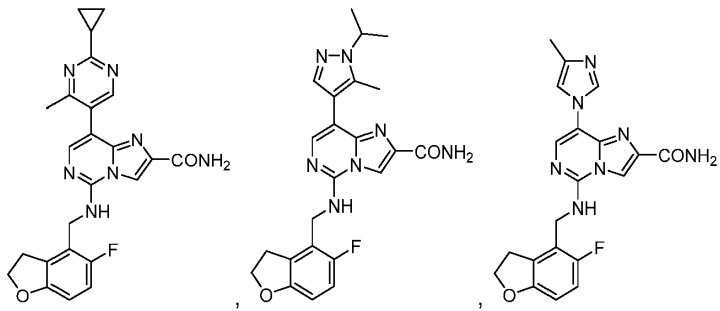
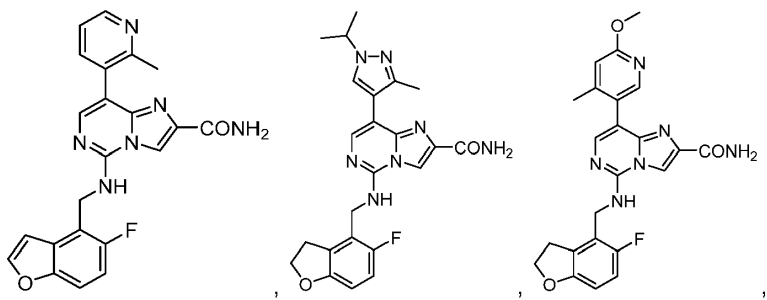
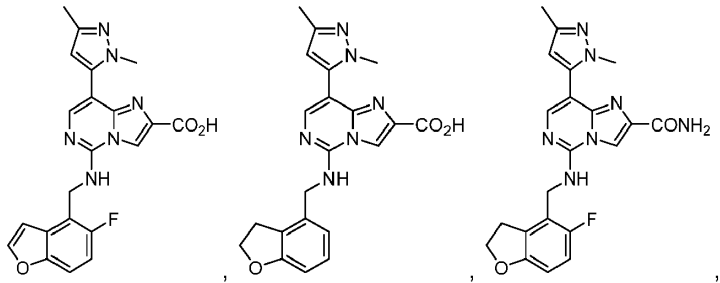
15

18. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

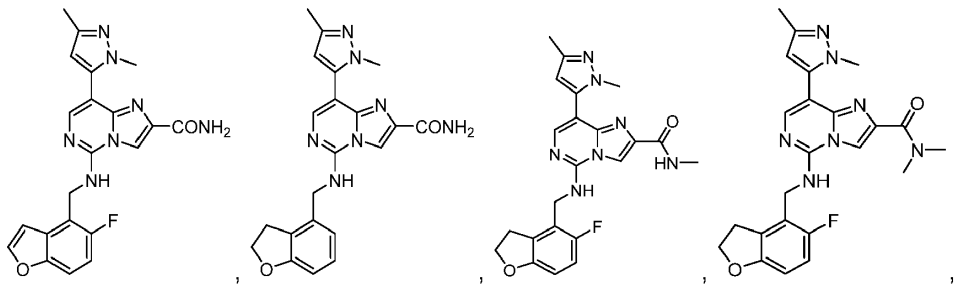


EP3746446

5

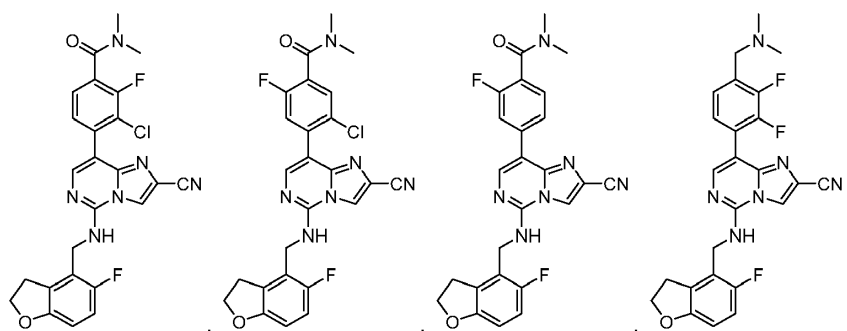
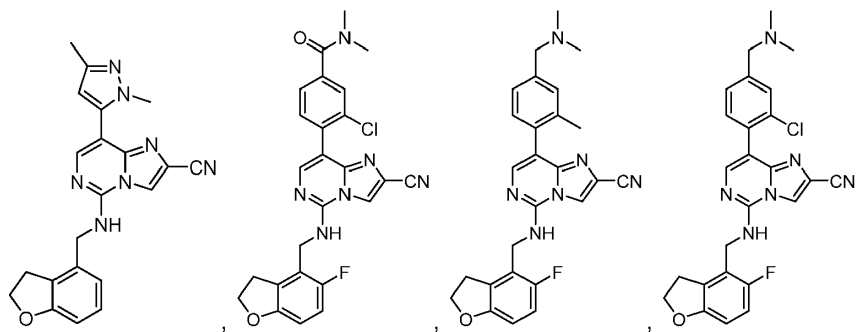
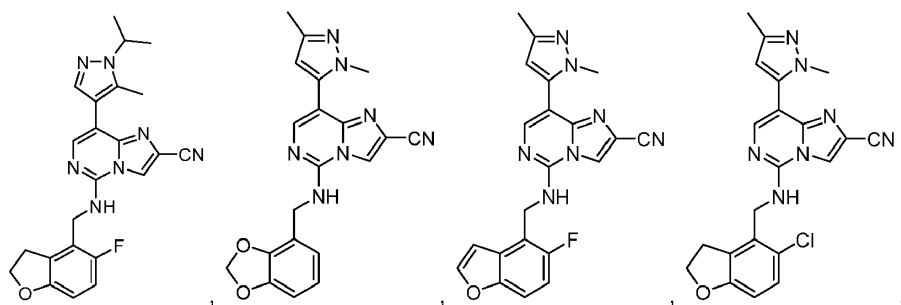
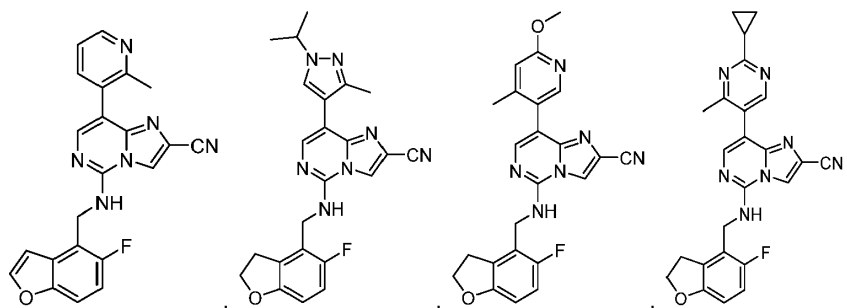


5



EP3746446

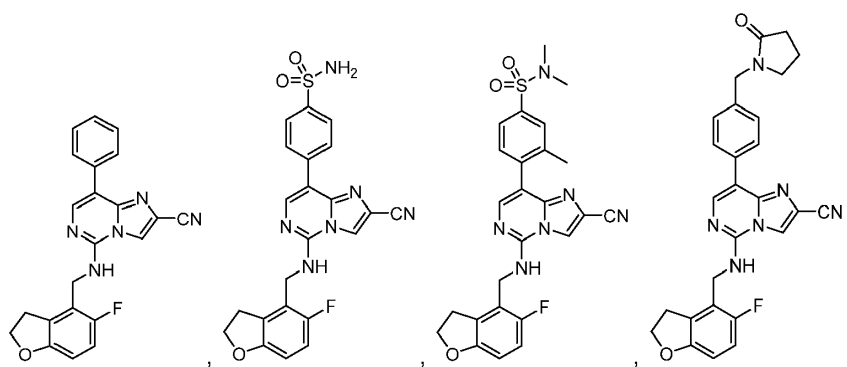
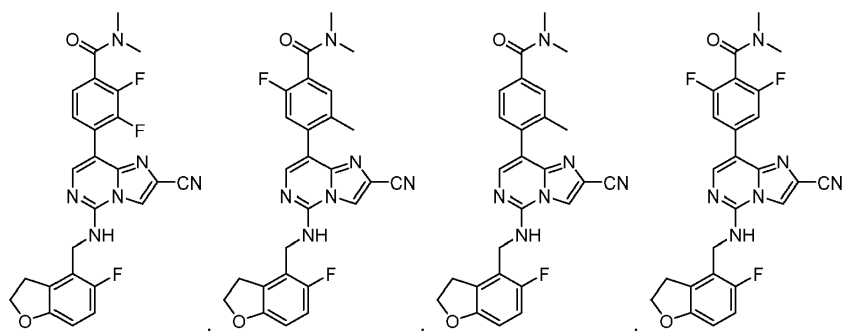
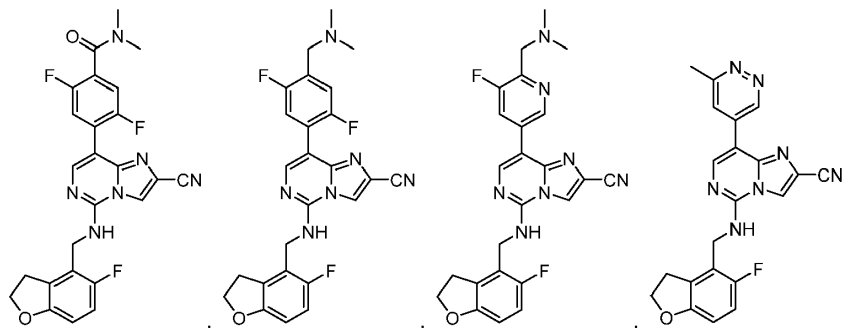
6



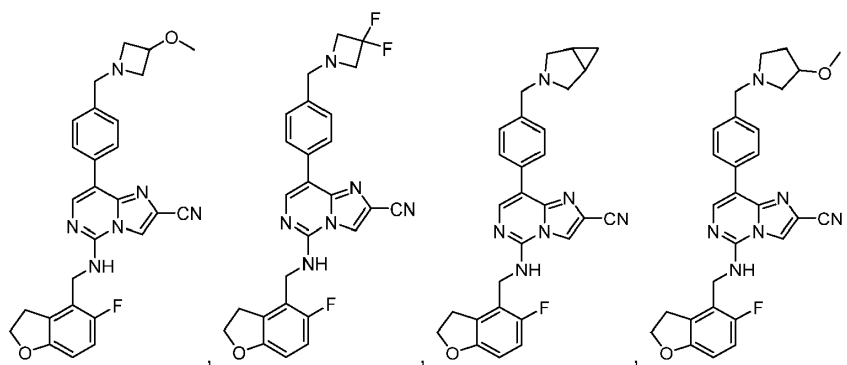
5

EP3746446

7

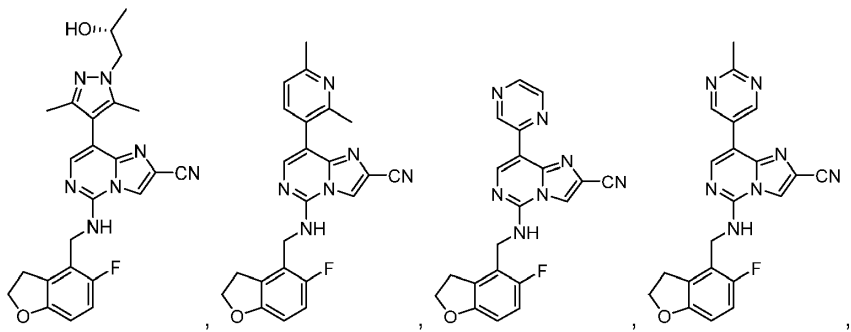
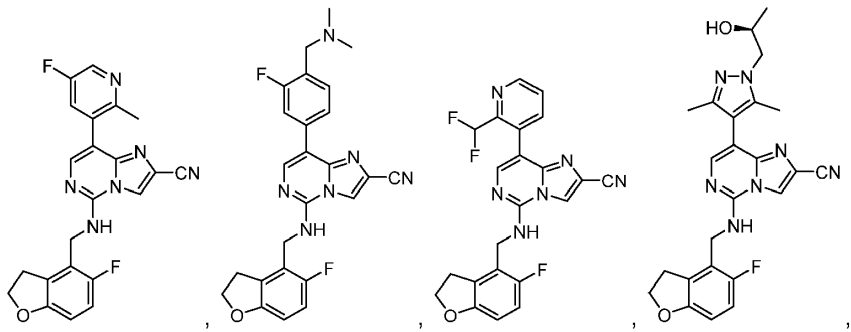
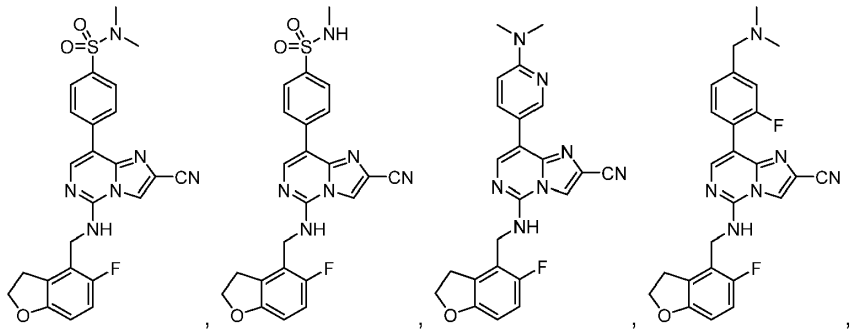
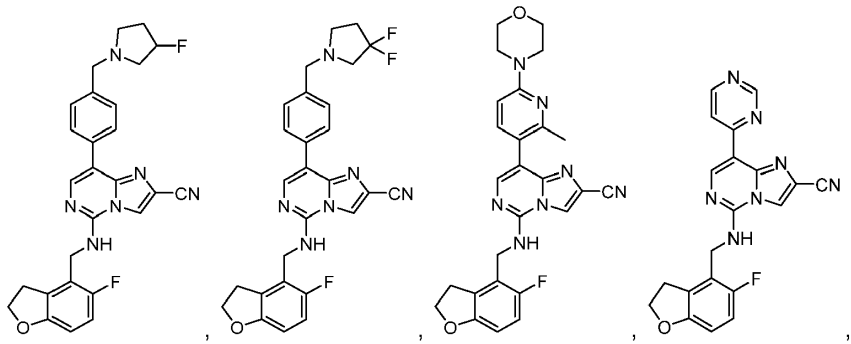


5



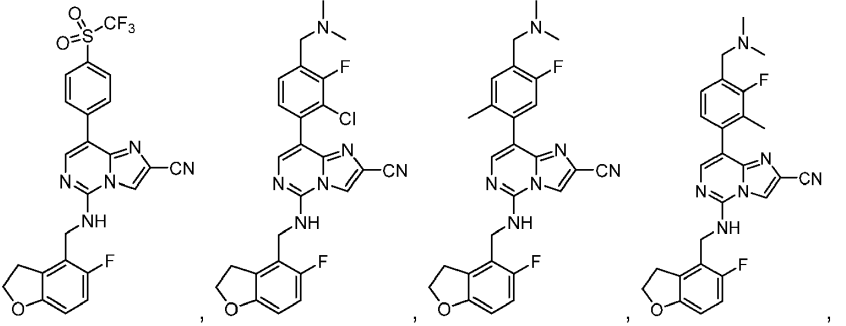
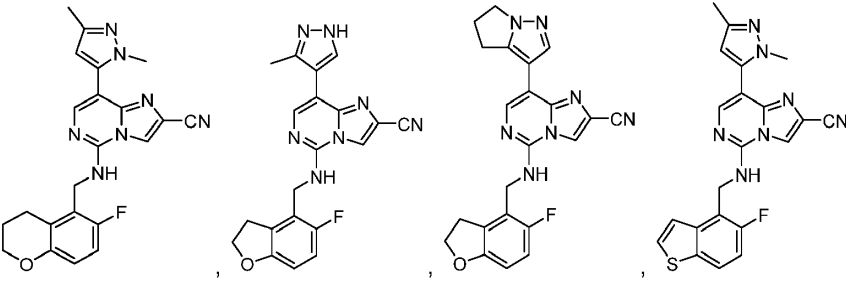
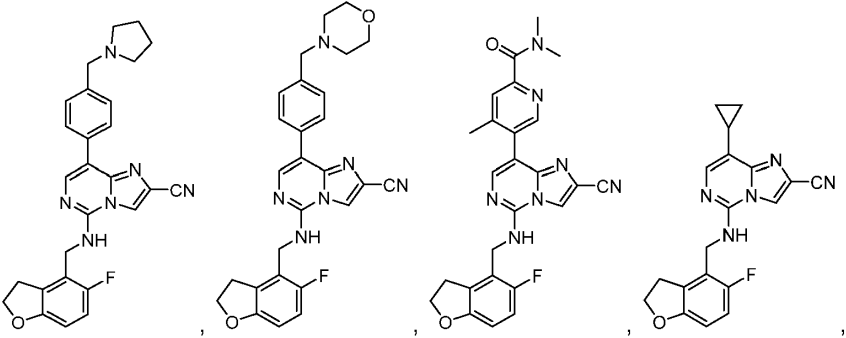
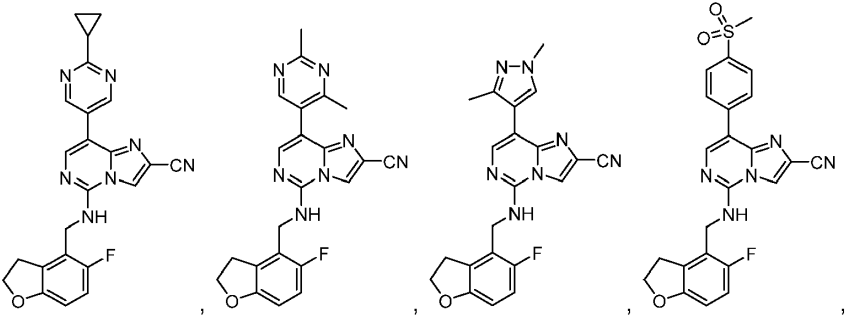
EP3746446

8

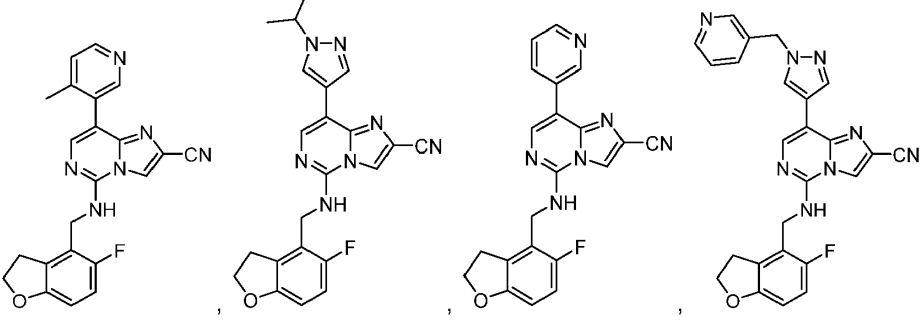
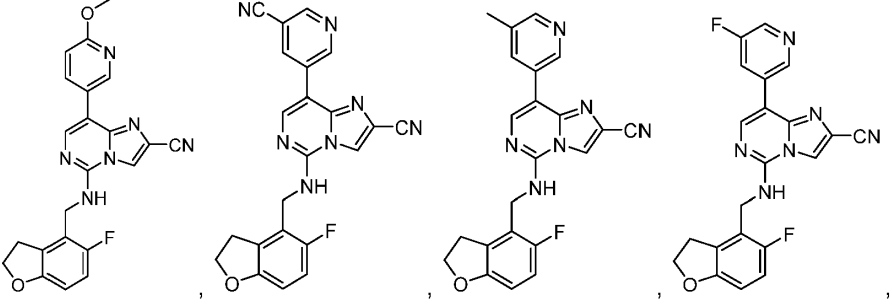
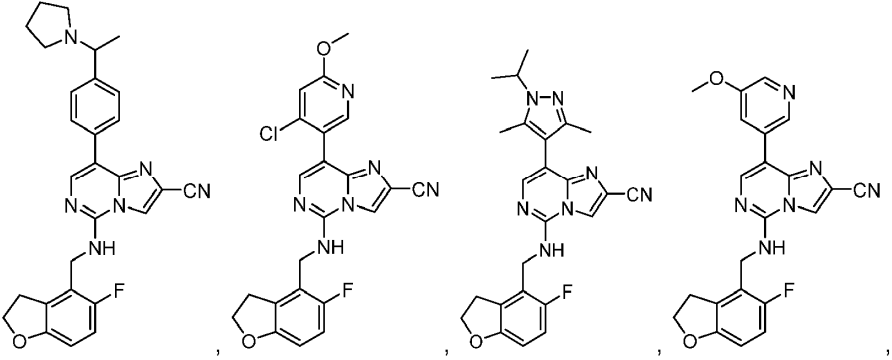
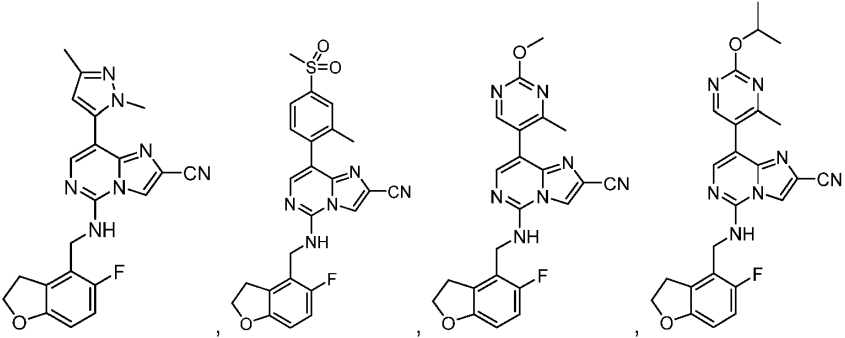


5

EP3746446

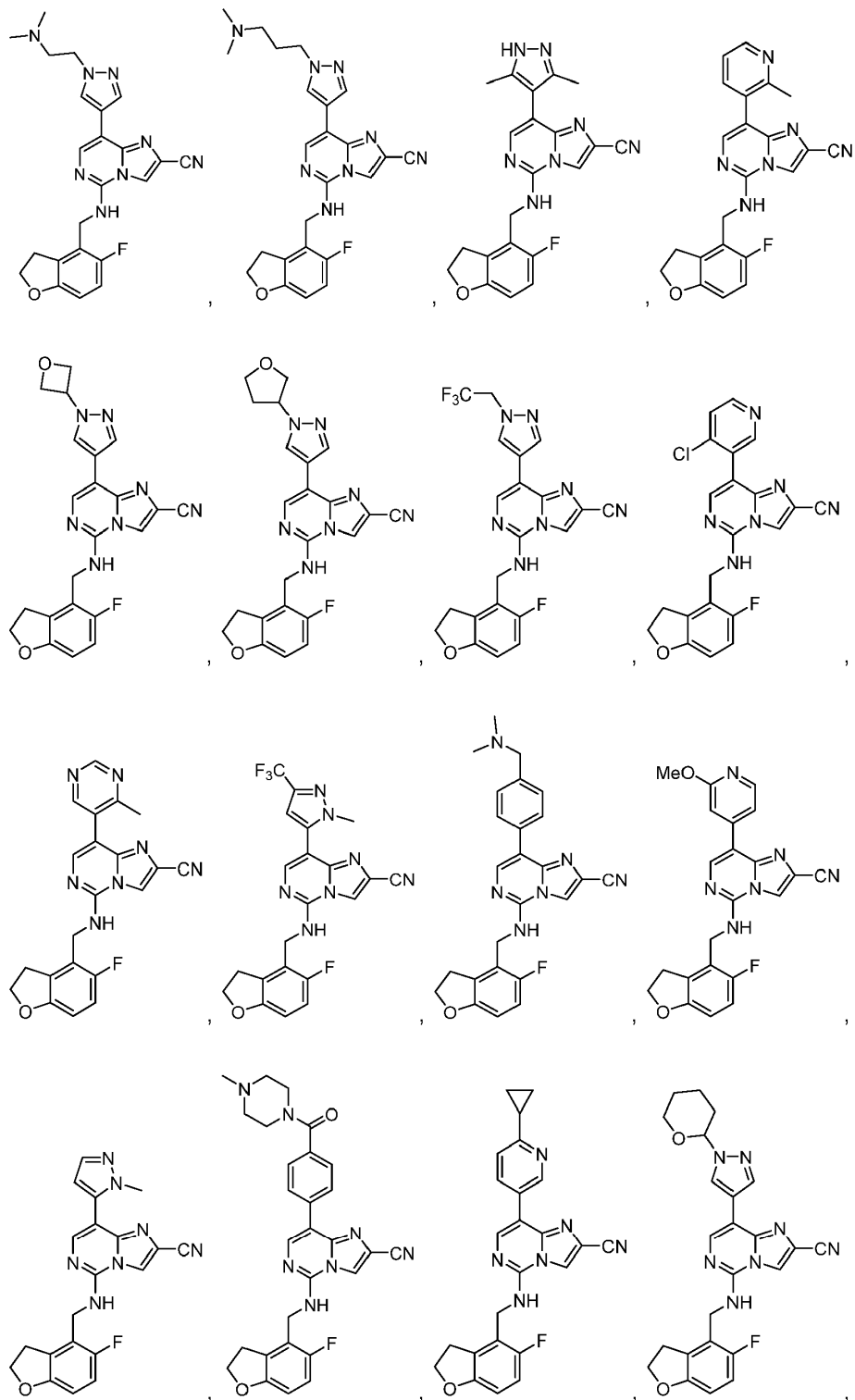


EP3746446



EP3746446

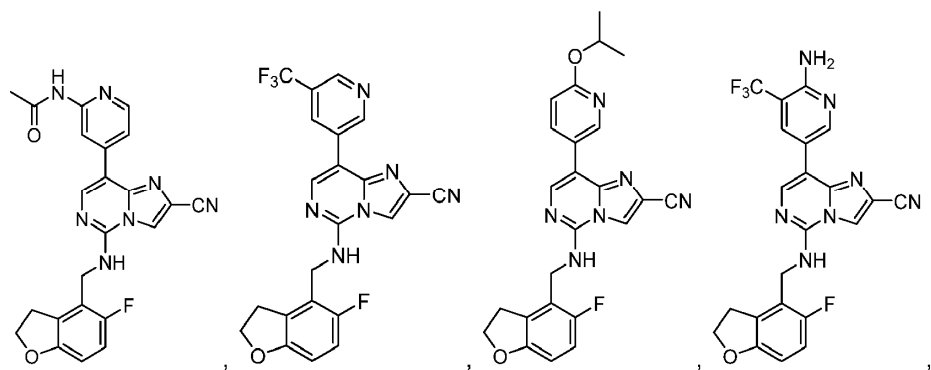
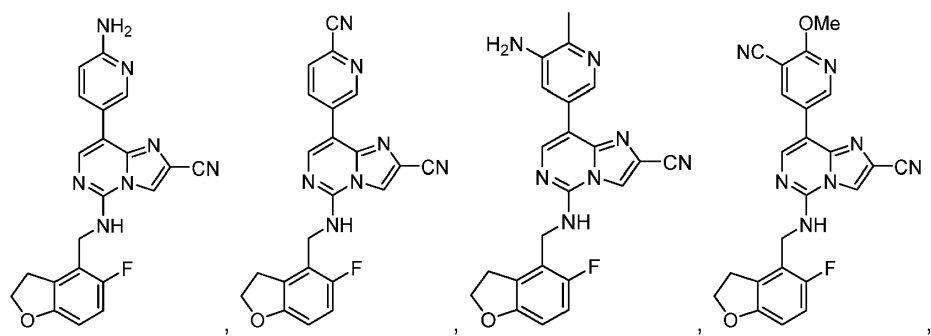
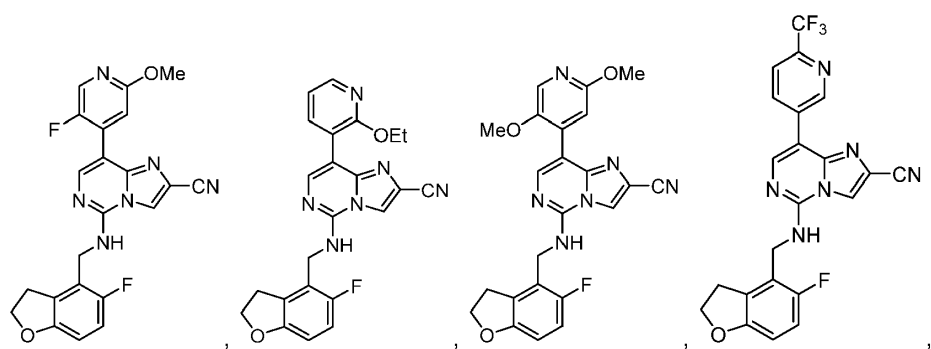
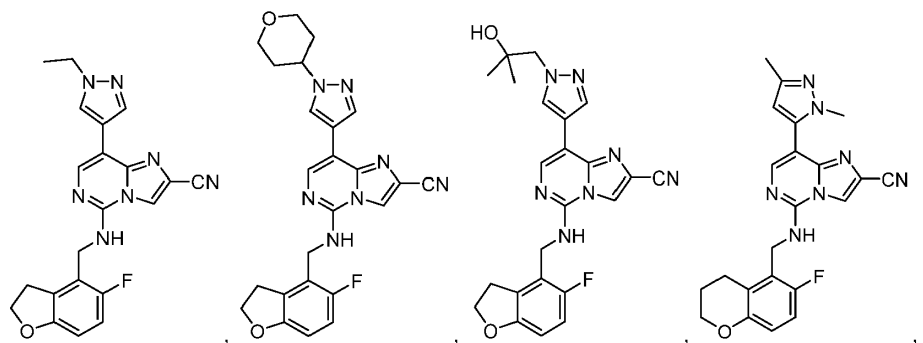
11



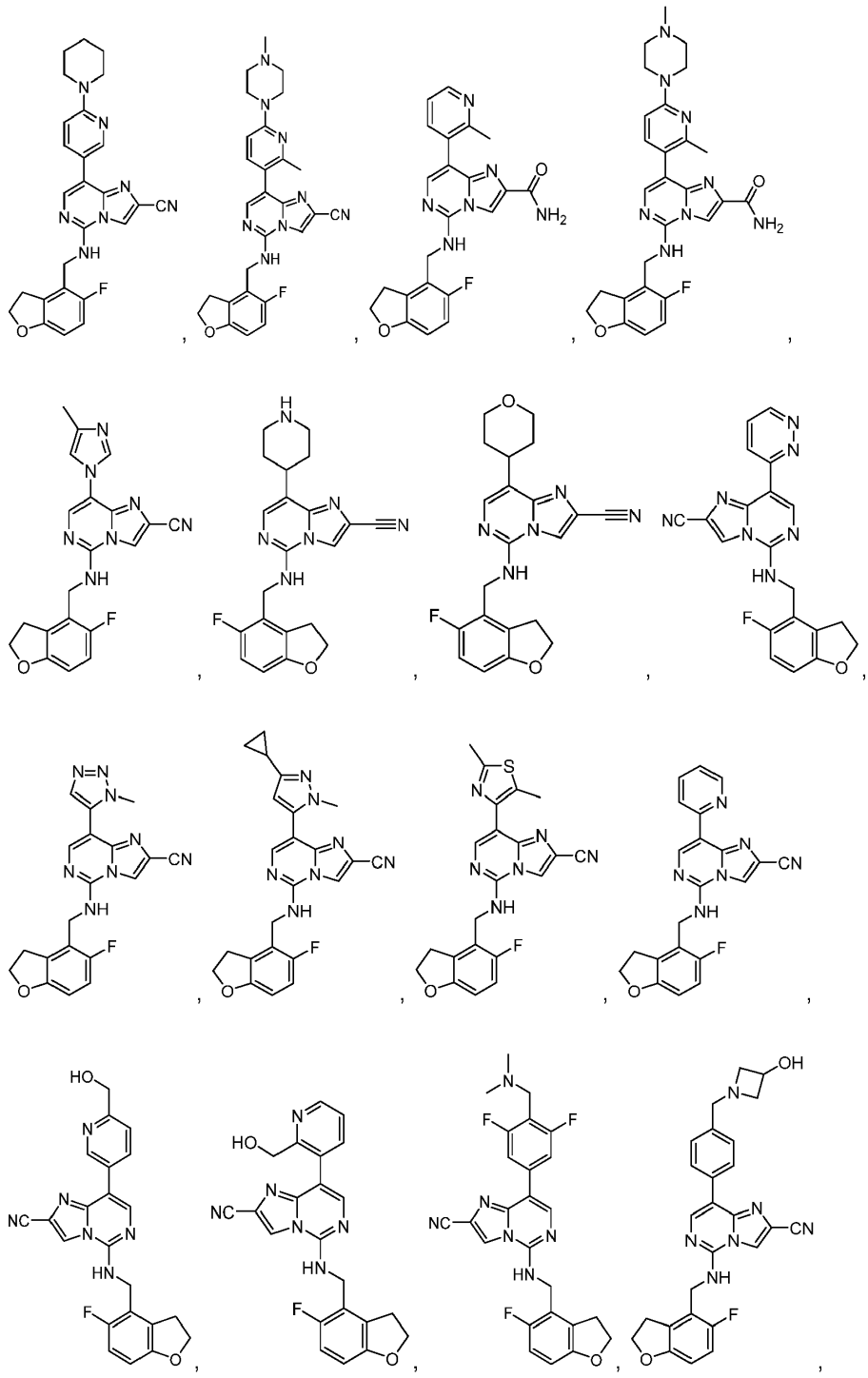
5

EP3746446

12

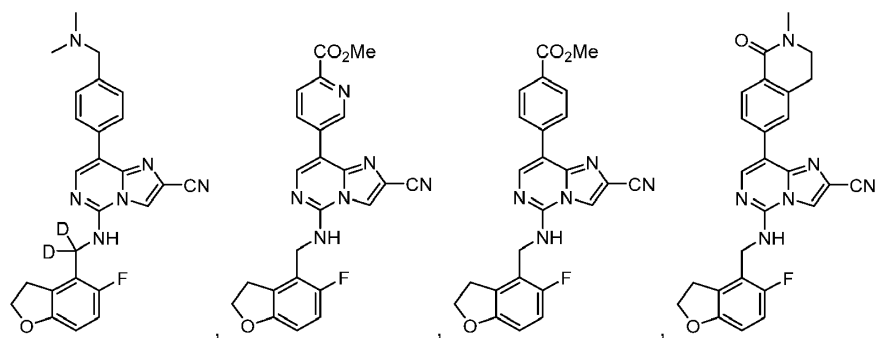
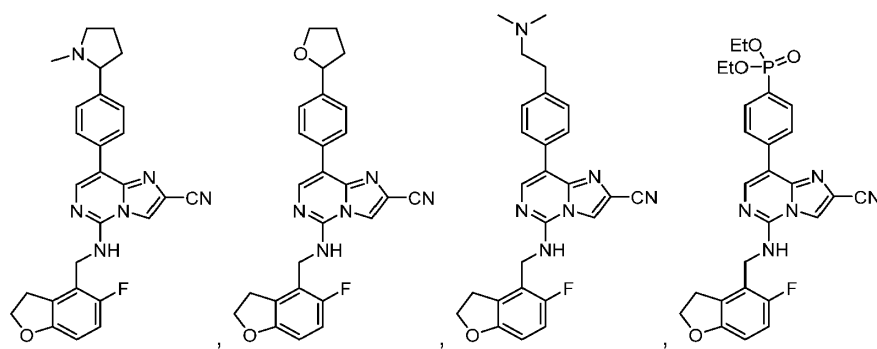
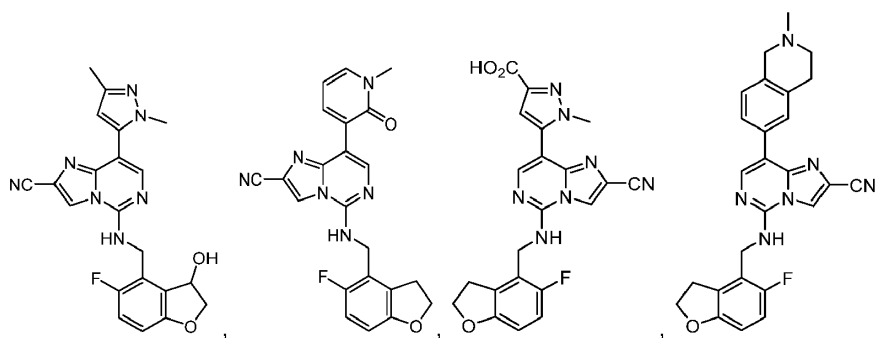
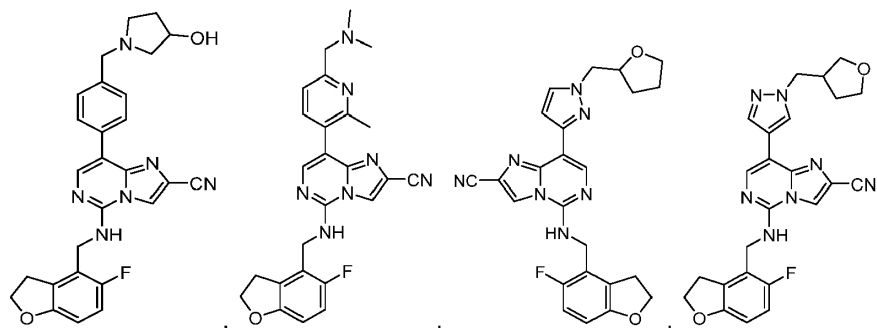


EP3746446



EP3746446

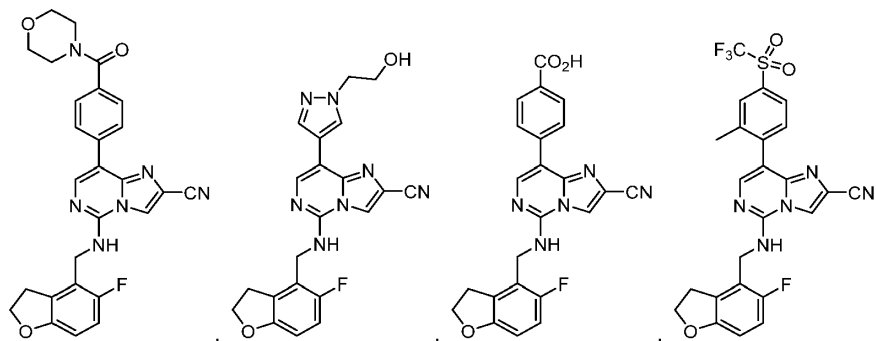
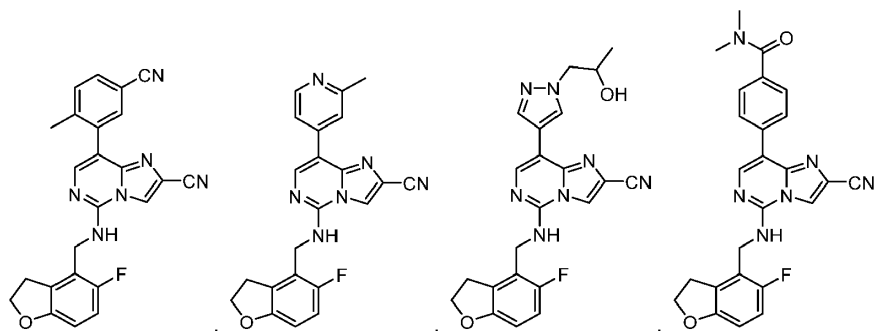
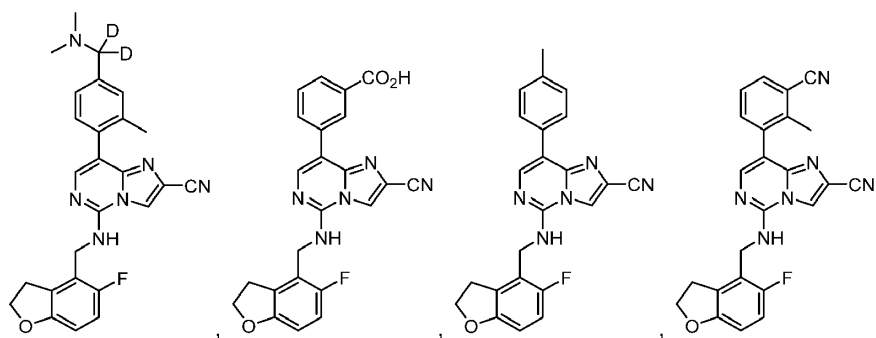
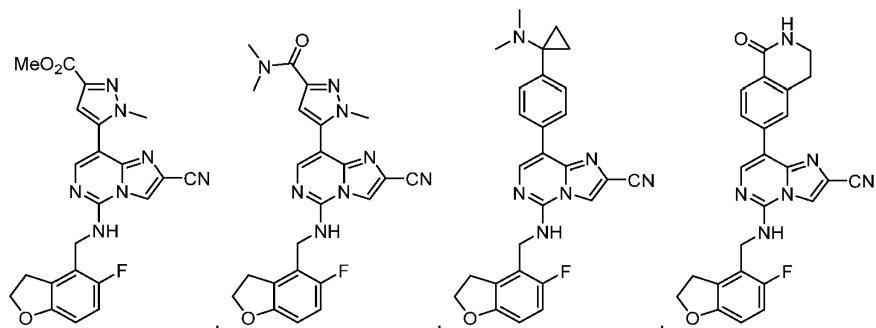
14



5

EP3746446

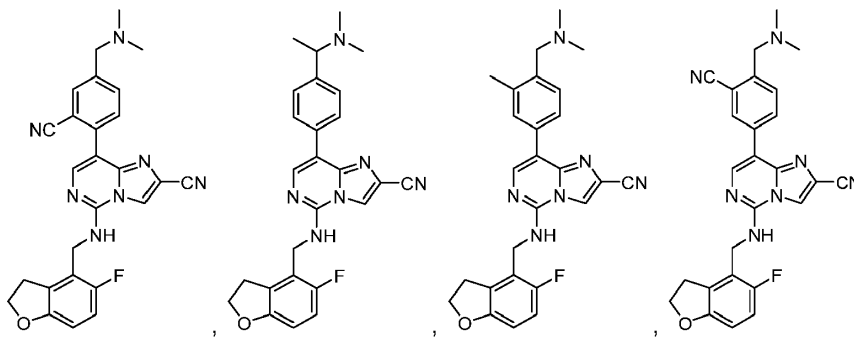
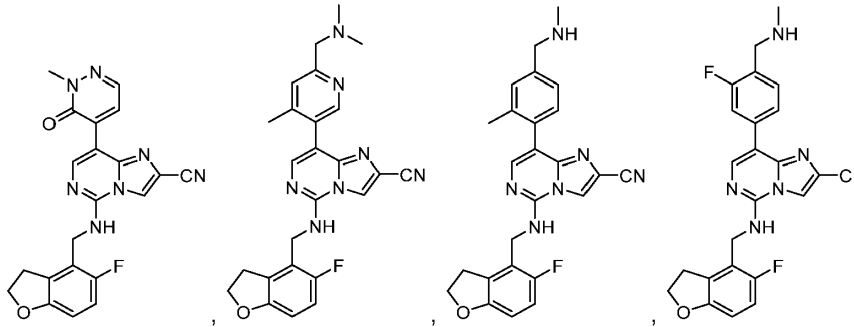
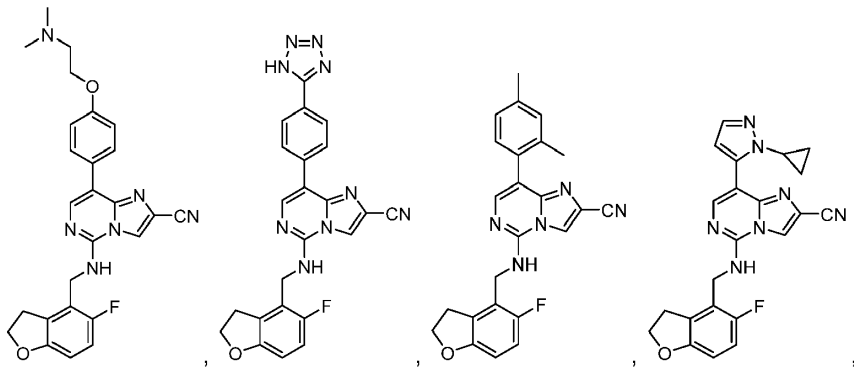
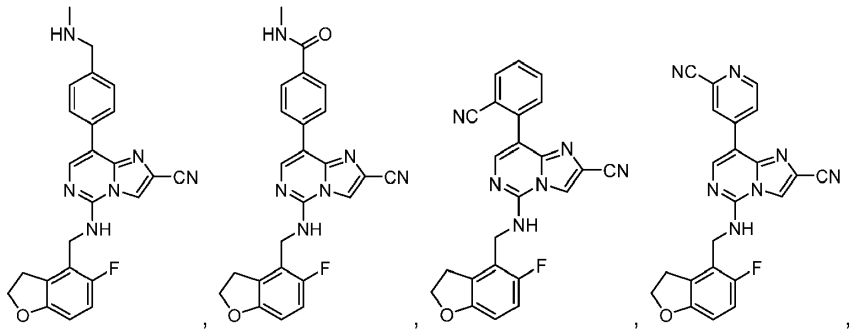
15



5

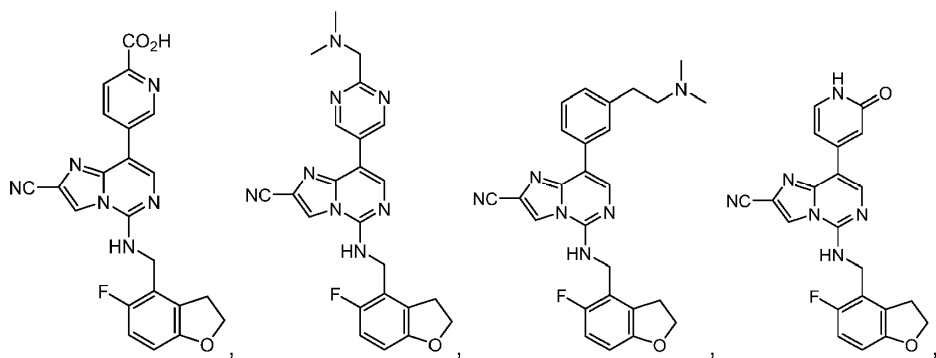
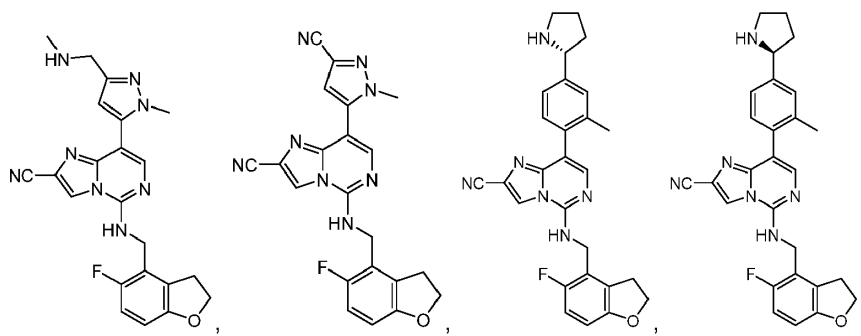
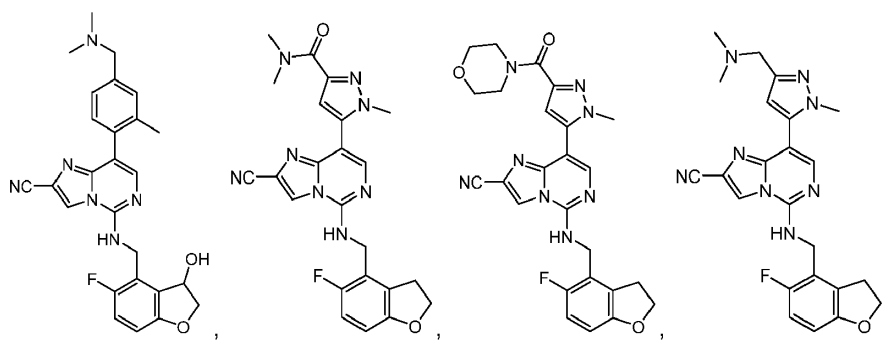
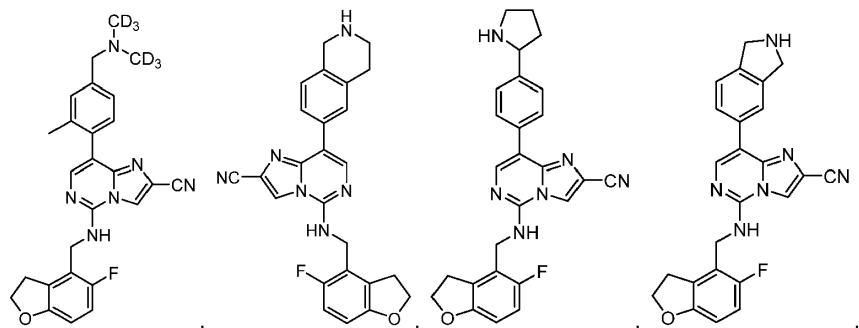
EP3746446

16



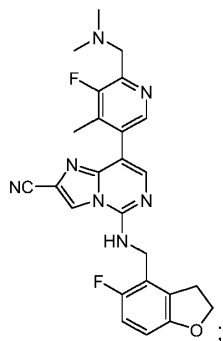
EP3746446

17



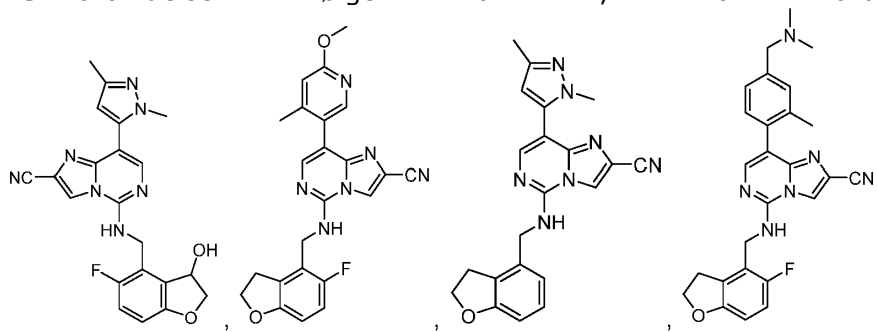
EP3746446

19

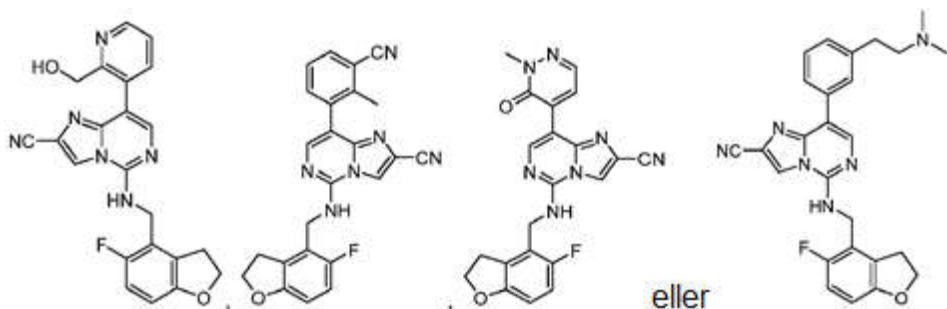
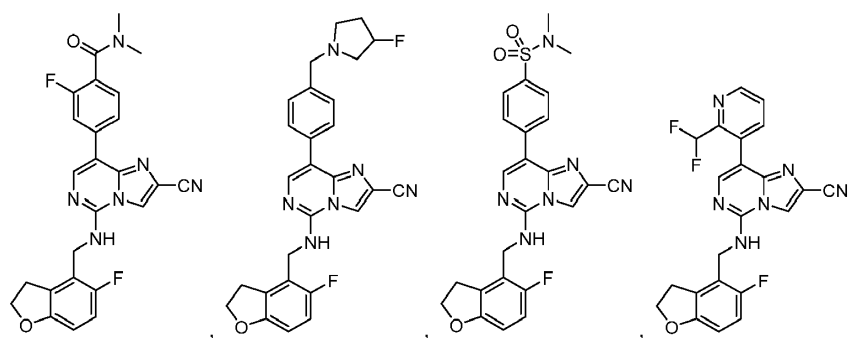


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



5



eller

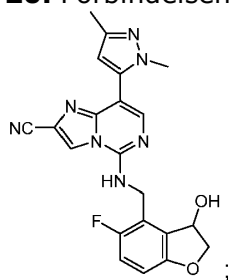
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

EP3746446

20

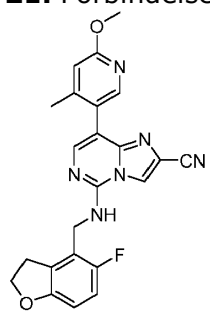
20. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

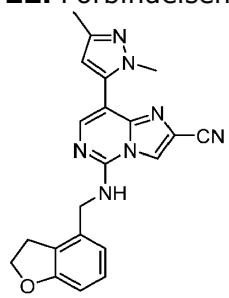
21. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

22. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

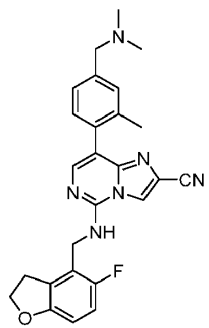


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

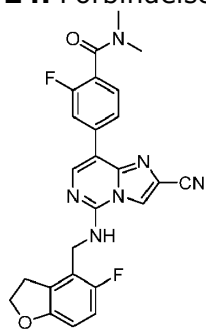
EP3746446

21



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

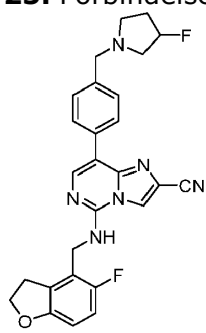
24. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



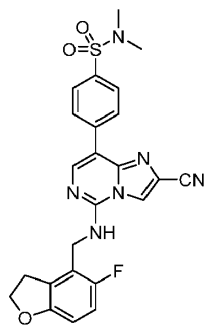
10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

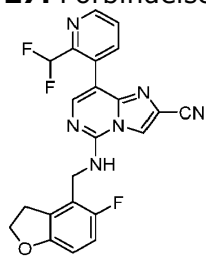
EP3746446

22



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

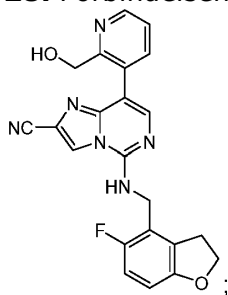
27. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

28. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



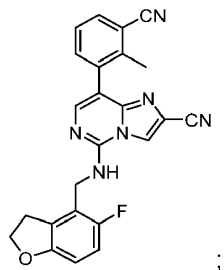
10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

29. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

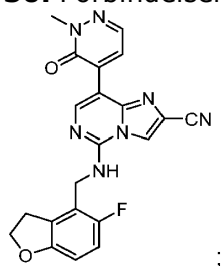
EP3746446

23



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

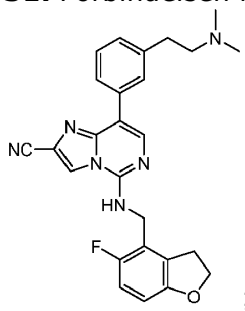
30. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

31. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

32. Farmasøytisk sammensetning, omfattende:

en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-31 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

15

og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

33. Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-31, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

EP3746446

24

alene eller kombinert med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller tynner, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.

5 **34.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 32,
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft.

10 **35.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 33 eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 34,
hvor kreften er en PRC2-assosiert kreft.

15 **36.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35, eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,
hvor kreften er prostatakreft, brystkreft, hudkreft, blærekreft, leverkreft,
bukspyttkjertelkreft eller hode- og halskreft.

20 **37.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35, eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,
hvor kreft er prostatakreft.

25 **38.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35 eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,
hvor kreft er brystkreft.

30 **39.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35 eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,
hvor kreften er lymfom, sarkom, lungekreft eller eggstokkreft.

35 **40.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35 eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,
hvor kreften er lungekreft.

40 **41.** Forbindelsen eller saltet for anvendelse ifølge krav 35 eller
sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35,

EP3746446

25

hvori kreften er eggstokkreft.