



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3781561 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

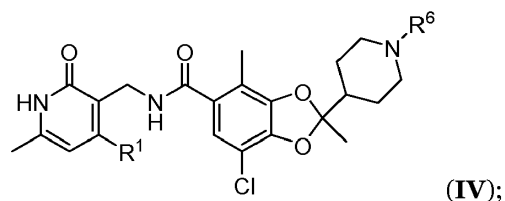
(45)	Translation Published	2024.06.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.13
(86)	European Application Nr.	19722363.9
(86)	European Filing Date	2019.04.17
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.24
(30)	Priority	2018.04.18, US, 201862659408 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:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Constellation Pharmaceuticals, Inc., 470 Atlantic Avenue, Suite 1401, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	CÔTÉ, Alexandre, 5208 Polk Street Apt 503, West New York, NJ 07093, USA GEHLING, Victor, S., 10 Ware Street Rear Unit, Somerville, MA 02144, USA KHANNA, Avinash, 63 Hurley Street Apt. 1L, Cambridge, MA 02141, USA MOINE, Ludivine, 15 York Place 4, Cambridge, MA 02141, USA STUCKEY, Jacob, I., 2 Claudette Circle, Framingham, MA 01701, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	MODULATORS OF METHYL MODIFYING ENZYMES, COMPOSITIONS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	US-A1- 2017 073 335 VENKATESAN N.: "BIOISOTERISM REVIEW- AN BIOLOGICAL MODIFICATION", WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1 September 2017 (2017-09-01), pages 1918-1949, XP055603429, DOI: 10.20959/wjpps20179-10126 PRIYANKA L GAIKWAD ET AL: "The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification", AMERICAN JOURNAL OF PHARMTECH RESEARCH AM. J. PHARMTECH RES, vol. 2, no. 4, 1 January 2012 (2012-01-01) , pages 1-23, XP055567975,

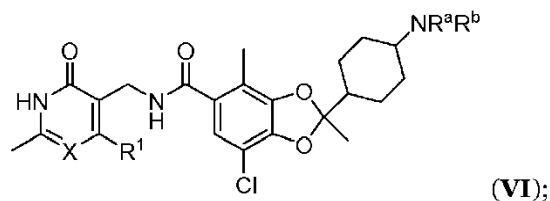
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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



5 eller



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er -SCH₃ eller klor;

X er CH;

10 R^a er hydrogen, (C₁-C₄)alkyl eller halogen(C₁-C₄)alkyl;

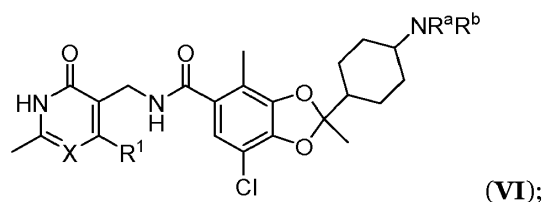
R^b er (C₁-C₄)alkyl, halogen(C₁-C₄)alkyl eller 4-7-leddet heterosyklyl, hvori heterosyklylet eventuelt substitueres med 1 til 3 grupper valgt fra halogen, (C₁-C₄)alkyl, halogen(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy og halogen(C₁-C₄)alkoksy; eller

15 R^a og R^b danner sammen med nitrogenatomet som de festes til et 4-7-leddet heterosyklyl eventuelt substituert med 1 til 3 grupper valgt fra halogen, (C₁-C₄)alkyl, halogen(C₁-C₄)alkyl og -OR^c;

R^c er (C₁-C₄)alkyl, halogen(C₁-C₄)alkyl eller (C₃-C₇)sykloalkyl;

R⁶ er halogen(C₁-C₄)alkyl.

20 2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formelen:



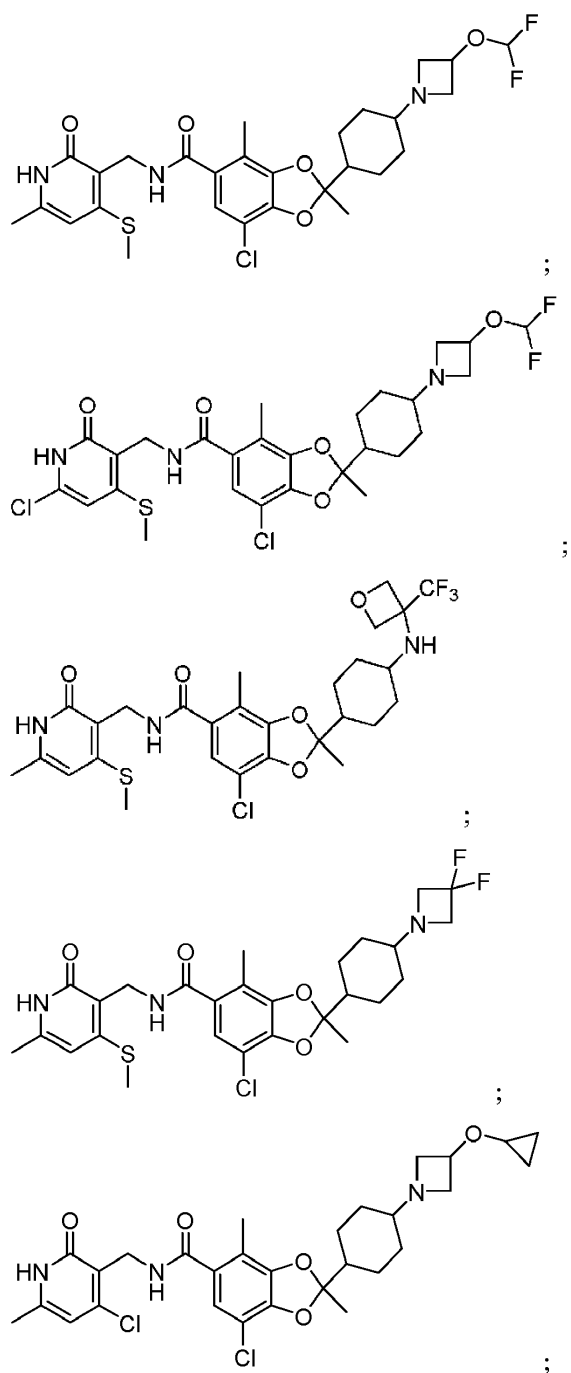
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

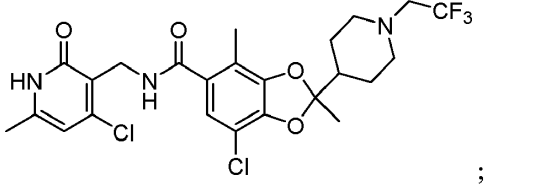
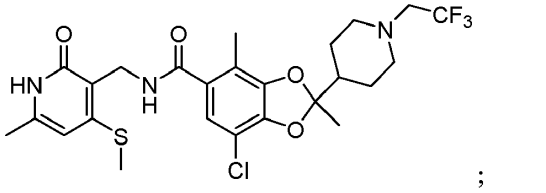
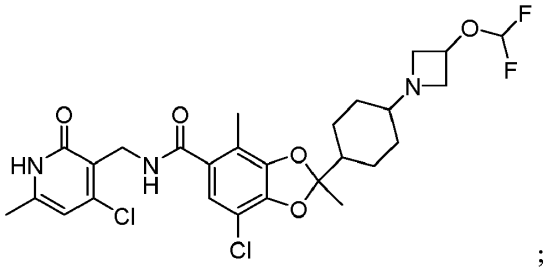
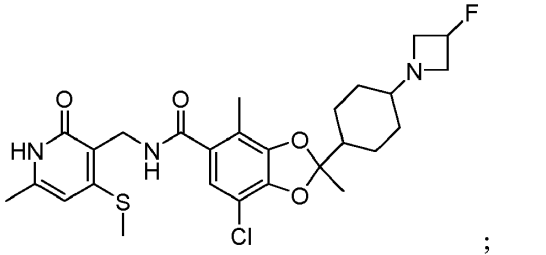
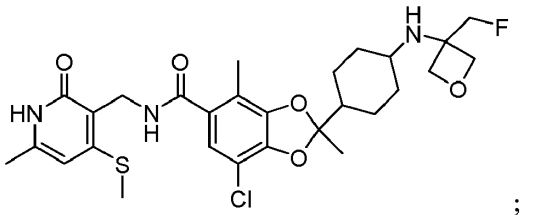
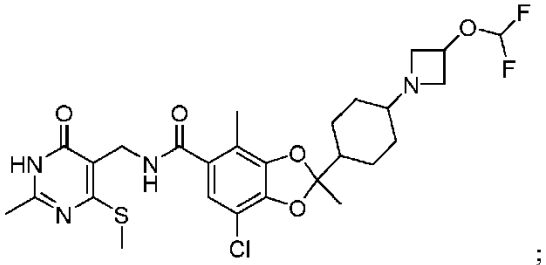
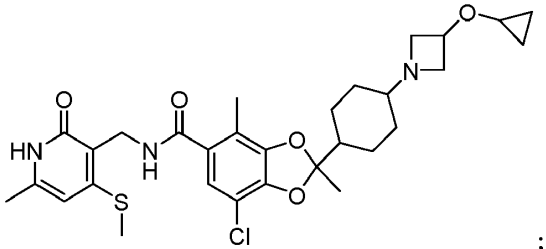
3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori R^b er (C₁-C₄)alkyl
 25 eller oksetanyl, hvori oksetanylet eventuelt substitueres med halogen(C₁-C₄)alkyl; eller
 R^a og R^b sammen med nitrogenatomet som de festes til danner et azetidinyll eventuelt
 substituert med halogen eller -OR^c.

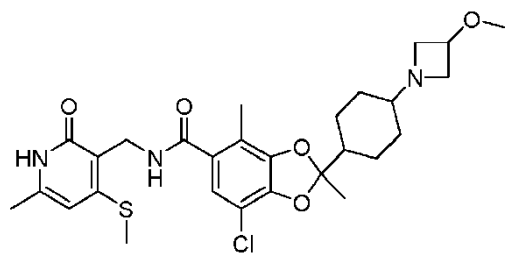
4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^a er hydrogen eller metyl; og R^b er metyl eller oksetanyl, hvori oksetanylet eventuelt substitueres med $-CH_2F$ eller $-CF_3$.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^a og R^b sammen med nitrogenatomet som de festes til danner et azetidinyll eventuelt substituert med 1 til 2 fluor eller $-OR^c$; og R^c er $-CH_3$, $-CHF_2$ eller syklopropyl.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formelen:

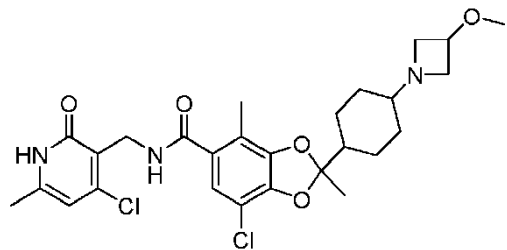






;

eller

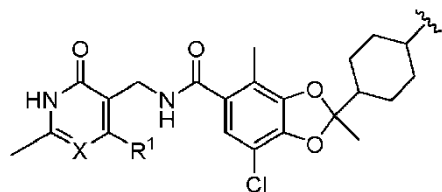


;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

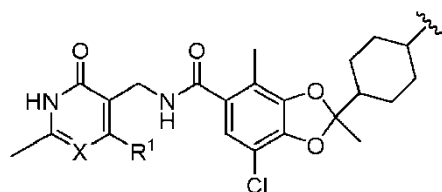
5

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori gruppen



og NR^aR^b orienteres trans om sykloheksylet.

10 8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori gruppen

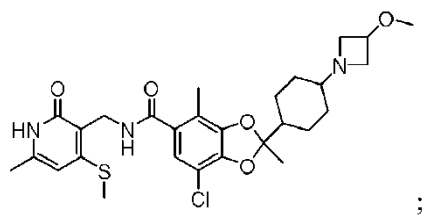


og NR^aR^b orienteres cis om sykloheksylet.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den stereokjemiske
15 konfigurasjonen av det kirale senteret til 1,3-dioksolanylet er R.

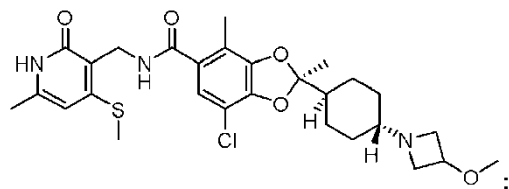
10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den stereokjemiske
konfigurasjonen av det kirale senteret til 1,3-dioksolanylet er S.

20 11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori forbindelsen er av formelen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av kreft hos et individ.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften velges fra brystkreft, prostatakreft, tykktarmskreft, nyrecellekarsinom, glioblastoma multiforme-kreft, blærekreft, melanom, bronkial kreft, lymfom, kolangiosarkom, multippelt myelom, lungekreft, eggstokkreft og leverkreft.

15