



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4043466 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

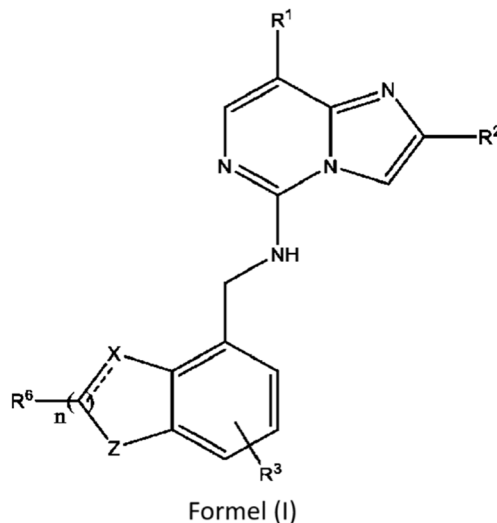
(45)	Translation Published	2024.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.21
(86)	European Application Nr.	22165237.3
(86)	European Filing Date	2019.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.17
(30)	Priority	2018.01.31, US, 201862624176 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
(62)	Divided application	EP3746446, 2019.01.29
(73)	Proprietor	Mirati Therapeutics, Inc., Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(72)	Inventor	MARX, Matthew, Arnold, San Diego 92127, USA LEE, Matthew, Randolph, Del Mar 92014, USA BOBINSKI, Thomas, P., San Diego 92122-4647, USA BURNS, Aaron, Craig, San Diego 92128, USA ARORA, Nidhi, San Diego 92130, USA CHRISTENSEN, James, Gail, San Diego 92130, USA KETCHAM, John. Michael, San Diego 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/>

4043466

1

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

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor:

Z er O;

X er $C(R^5)_2$ og ----- er en enkeltbinding;

enten: R^1 er aryl, eventuelt substituert med én eller flere R^4 ,

hvor hver R^4 er halogen, hydroksyl, haloalkyl, $-Y^1-C1-C6$ -alkyl, $Y^2-C1-C6$ -alkyl, $-L-N(R^5)_2$, $-Y^1-N(R^5)_2$, $-Y^2-N(R^5)_2$, Y^2 -haloalkyl, L-heterosyklyl, eller Y^1 -heterosyklyl, hvor heterosyklylandelen av L-heterosyklylet eller Y^1 -heterosyklylet eventuelt er substituert med én eller flere R^7 ;

eller: R^1 er heteroaryl, eventuelt substituert med én eller flere R^4 ,

hvor hver R^4 er amino, cyano, halogen, alkoksyl, hydroksyalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, Y^2 -haloalkyl, $Y^1-C1-C6$ -alkyl, $Y^2-C1-C6$ -alkyl, L-sykloalkyl, L-heteroaryl, L-heterosyklyl, Y^1 -heterosyklyl, $-L-N(R^5)_2$ eller $-Y^1-N(R^5)_2$, hvor ringen til L-sykloalkylet, L-heteroarylet, L-heterosyklylet eller Y^1 -heterosyklylet eventuelt er substituert med én eller flere R^7 ;

R^2 er cyano;

R^3 er halogen;

L er en binding eller C1-C4-alkylen;

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;

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.

5 **2.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
 R^3 er fluor.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
 R^1 er aryl, eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

10

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:
 R^1 er fenyl substituert med én, to eller tre R^4 .

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor:

- 15 (i) R^4 er $-Y^1$ -C1-C6-alkyl og Y^1 er en binding og C1-C6-alkylet er metyl, etyl, isopropyl, butyl eller pentyl;
- (ii) R^4 er $-L-N(R^5)_2$ og L er en binding og hver R^5 er hydrogen, hver R^5 er metyl eller én R^5 er metyl og én R^5 er hydrogen;
- (iii) R^4 er $-L-N(R^5)_2$ og L er metylen eller etylen og hver R^5 er hydrogen, hver R^5 er metyl eller
20 én R^5 er metyl og én R^5 er hydrogen;
- (iv) R^4 er $-Y^1-N(R^5)_2$, Y^1 er $-C(O)-$ og hver R^5 uavhengig er hydrogen, hver R^5 uavhengig er metyl eller én R^5 er metyl og én R^5 er hydrogen;
- (v) R^4 er $-Y^2-N(R^5)_2$, Y^2 er $-SO_2-$ og hver R^5 uavhengig er hydrogen, hver R^5 er metyl eller én
25 R^5 er metyl og én R^5 uavhengig er hydrogen;
- (vi) R^4 er $-Y^1$ -heterosyklyl og Y^1 er $-C(O)-$ og heterosyklylandelen av $-Y^1$ -heterosyklylet er piperazinyl eller 4-metyl-piperazinyl;
- (vii) R^4 er $-L$ -heterosyklyl og L er en binding og heterosyklylandelen av L-heterosyklylet er azetidiny, oksetanyl, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, piperidiny, piperazinyl eller $3A^2$ -
azabisyklo[3.1.0]heksanyl, hver eventuelt substituert med én eller flere R^7 valgt fra okso, C1-
30 C3-alkyl, alkoksy, hydroksyl og halogen; eller
- (viii) R^4 er $-L$ -heterosyklyl, hvor L er et metylen og heterosyklylandelen av L-heterosyklylet er azetidiny, oksetanyl, pyrrolidiny eller piperidiny, hver eventuelt substituert med én eller flere R^7 valgt fra C1-C3-alkyl, alkoksy, hydroksyl og halogen.

4043466

3

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

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

7. Forbindelse ifølge krav 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

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

8. Forbindelse ifølge krav 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 10 heteroarylet er pyrazolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, triazinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl eller pyrimidinyl.

9. Forbindelse ifølge krav 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- heteroarylet er pyrazolyl, eventuelt substituert med én R^4 uavhengig valgt fra hydroksyalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, $-Y^1-C1-C6$ -alkyl, $-L-N(R^5)_2$, L-heterosyklyl og L-heteroaryl, hvor heteroarylet av L-heteroarylet eller heterosyklylandelen av L-heterosyklylet eventuelt er substituert med én eller flere R^7 .
- 15

10. Forbindelse ifølge krav 9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 20 (i) R^4 er -L-heteroaryl og L er metylen, hvor heteroarylet er pyridyl, eventuelt substituert med én eller flere R^7 ;
- (ii) R^4 er -L-heterosyklyl, eventuelt substituert med én eller flere R^7 , hvor L er en binding og heterosyklylandelen av L-heterosyklylet er oksetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperazinyl eller 4-metylpiperazinyl;
- 25 (iii) R^4 er -L-heterosyklyl, eventuelt substituert med én eller flere R^7 , hvor L er metylen og heterosyklylandelen av L-heterosyklylet er azetidinyll, oksetanyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinon, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morfolinyl, piperazinyl eller 4-metylpiperazinyl;
- (iv) R^4 er $-L-N(R^5)_2$, hvor L er metylen og hver R^5 uavhengig er hydrogen, hver R^5 uavhengig er C1-C3-alkyl eller én R^5 er C1-C3 alkyl og én R^5 er hydrogen;
- 30 (v) R^4 er $-Y^1-C1-C6$ -alkyl, hvor Y^1 er en binding og C1-C6-alkylet er metyl, etyl eller isopropyl; eller
- (vi) heteroarylet er pyrazolyl, eventuelt substituert med to R^4 -grupper, hver uavhengig valgt fra hydroksyalkyl, heteroalkyl, haloalkyl og $-Y^1-C1-C6$ -alkyl.

4043466

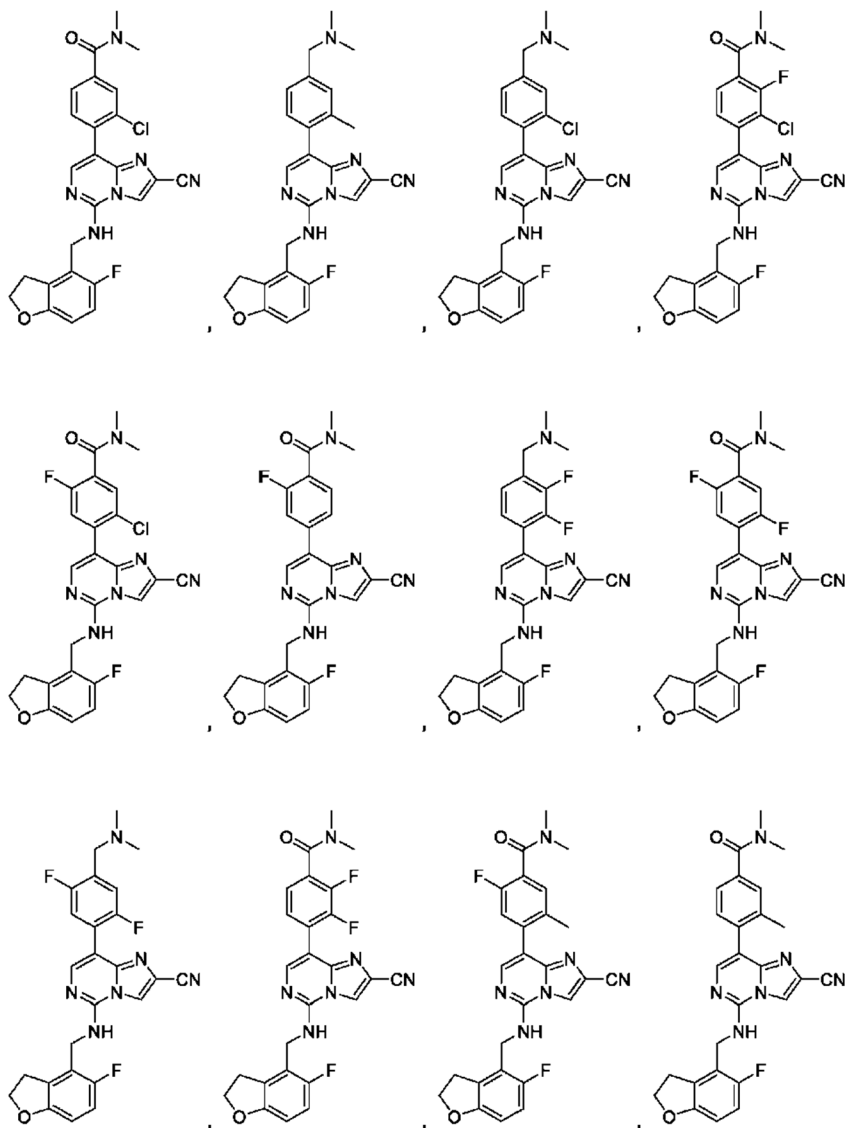
4

11. Forbindelse ifølge krav 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

heteroarylet er pyridyl, eventuelt substituert med én R^4 uavhengig valgt fra cyano, halogen, alkoksy, hydroksyalkyl, heteroalkyl, haloalkyl, $-Y^1-C1-C6$ -alkyl, $-L-N(R^5)_2$, $-Y^1-N(R^5)_2$, $-L$ -sykloalkyl og $-L$ -heterosyklyl, eventuelt substituert med én eller flere R^7 .

5

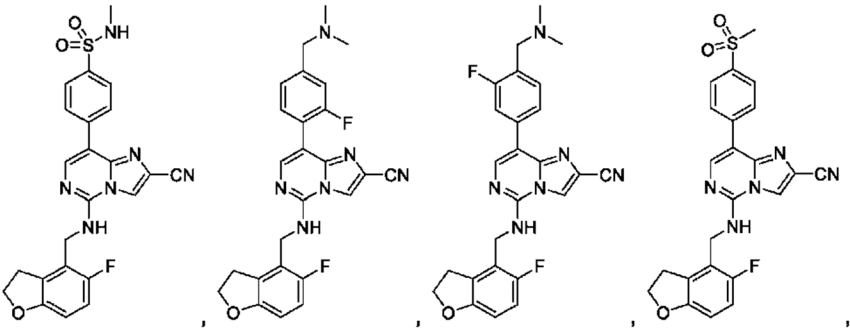
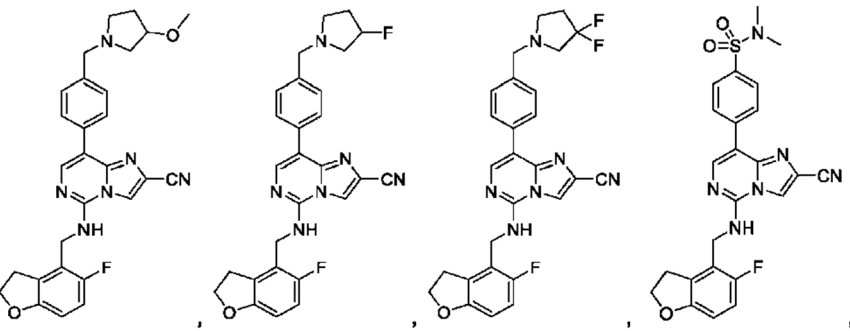
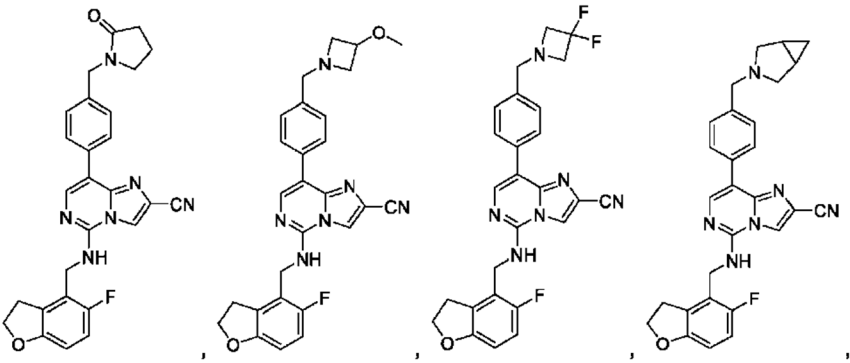
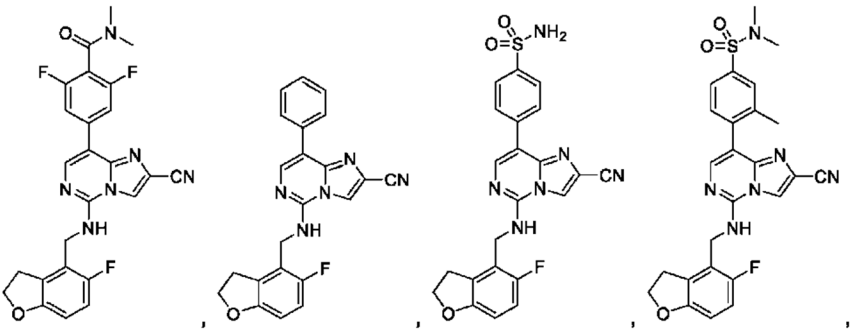
12. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:



10

4043466

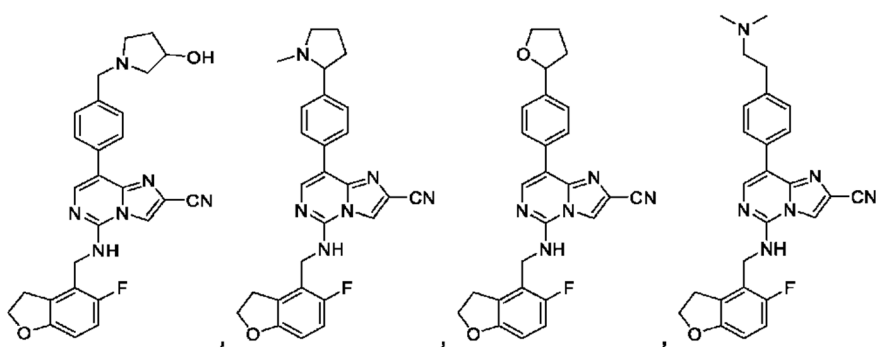
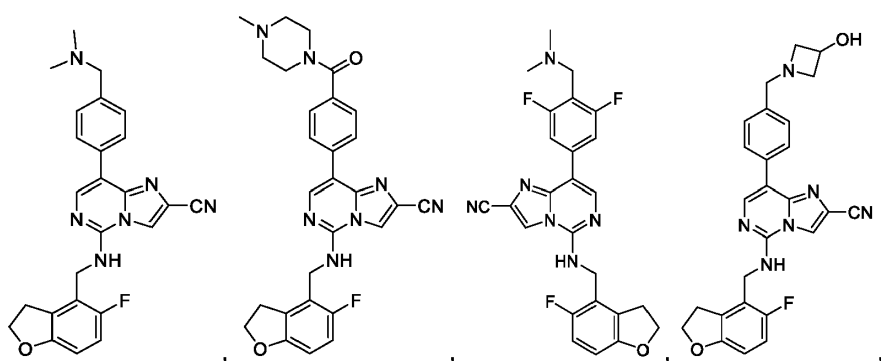
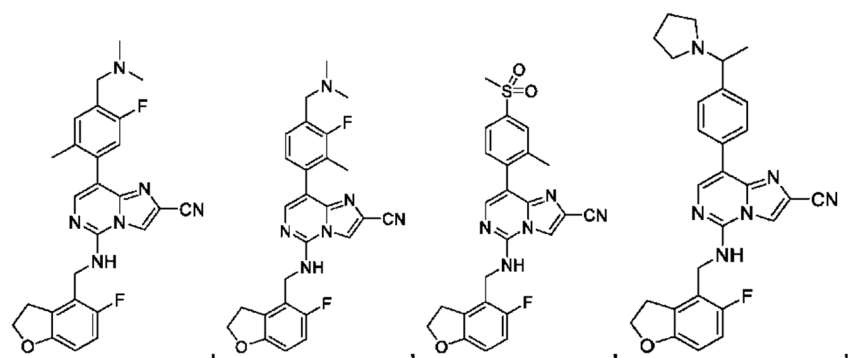
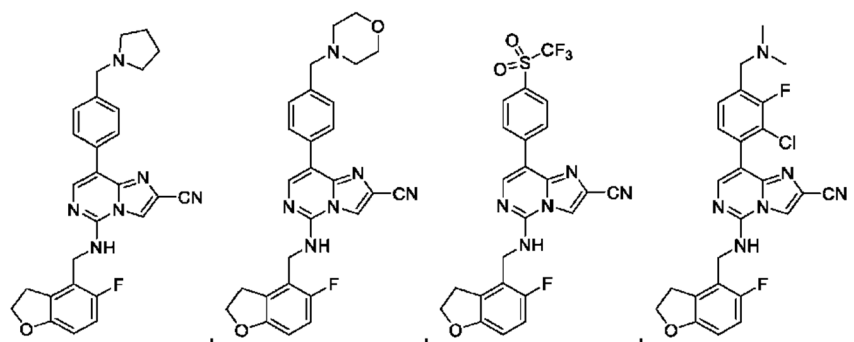
5



5

4043466

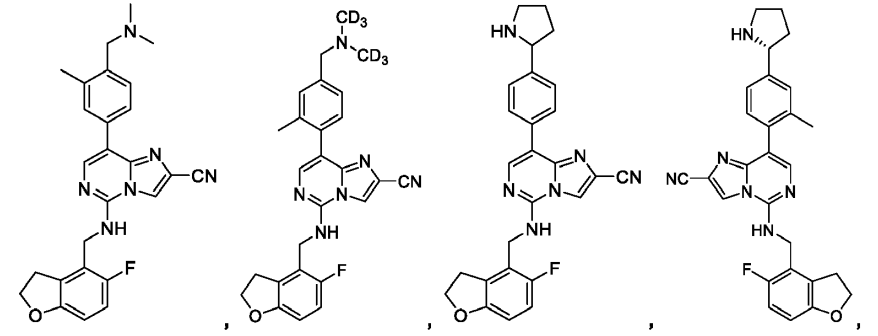
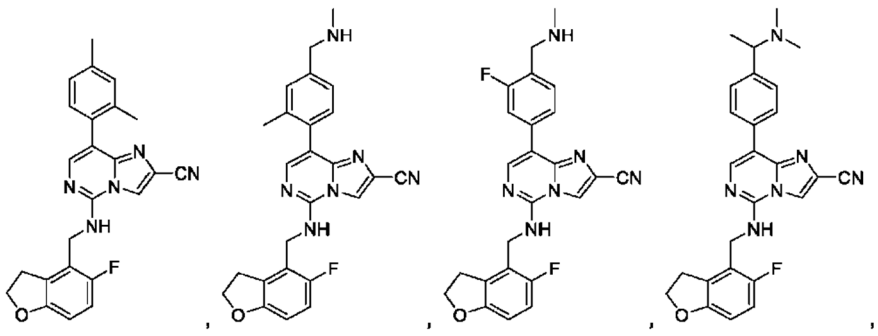
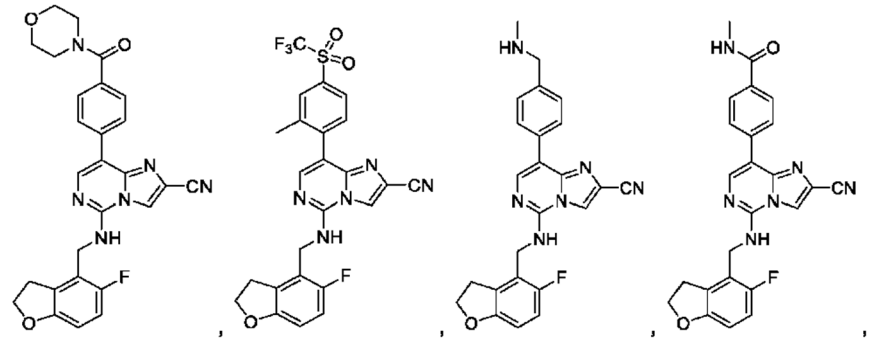
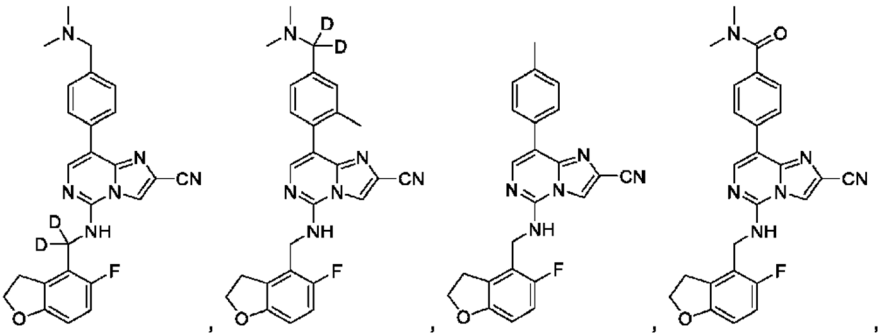
6



5

4043466

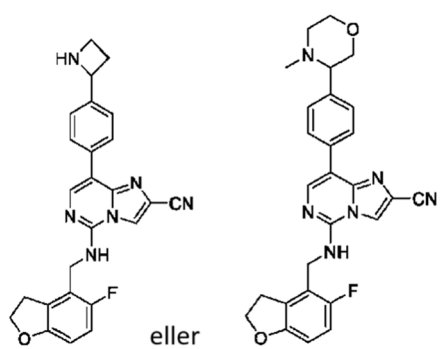
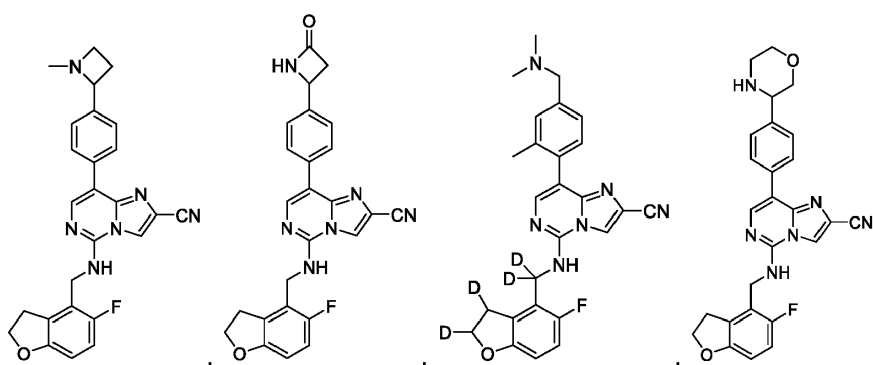
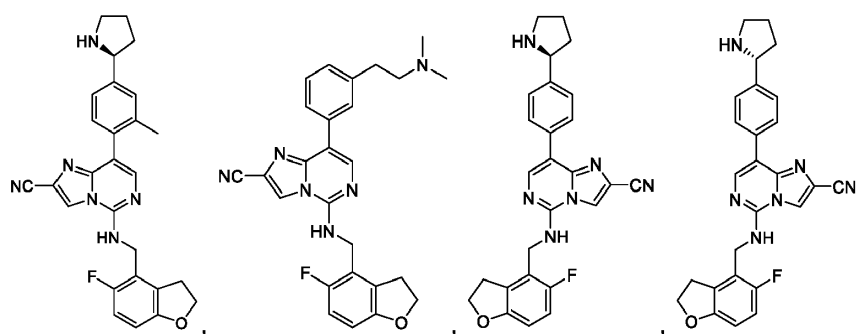
7



5

4043466

8



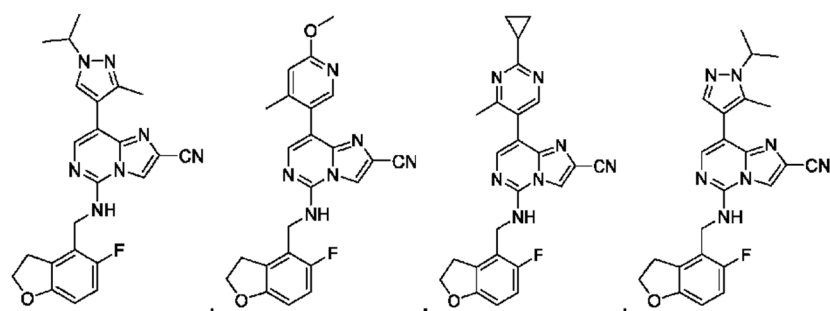
5

eller

;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

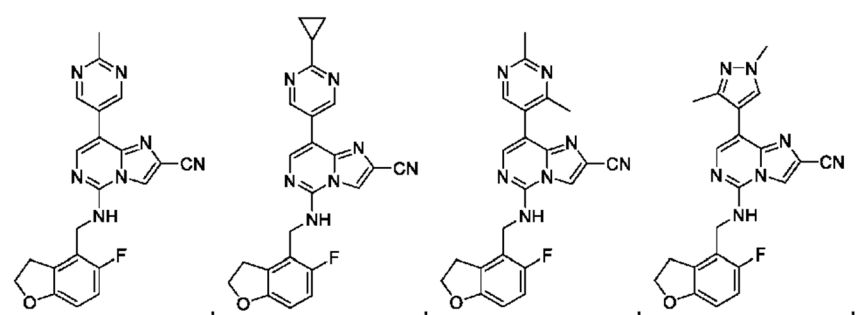
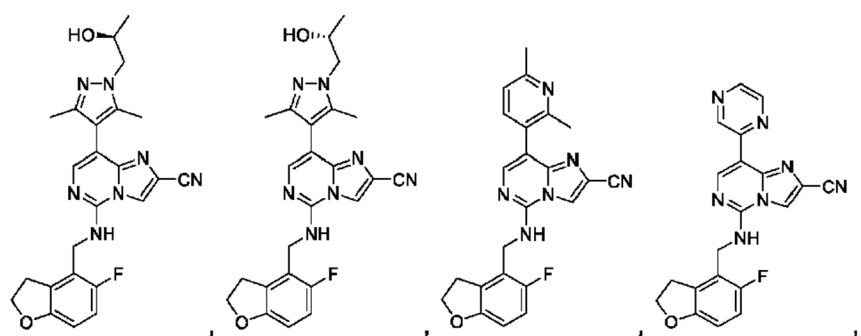
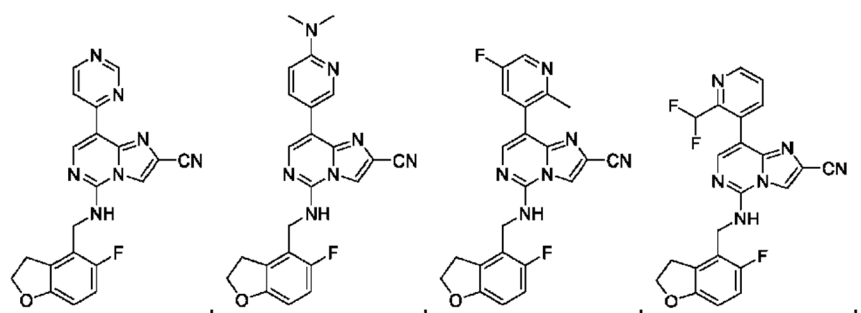
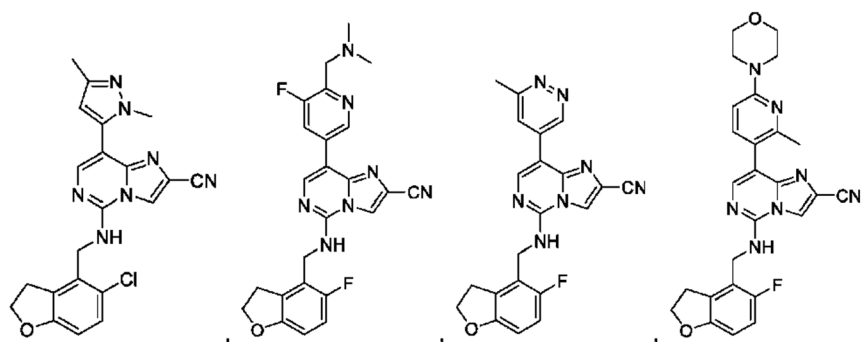
13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:



10

4043466

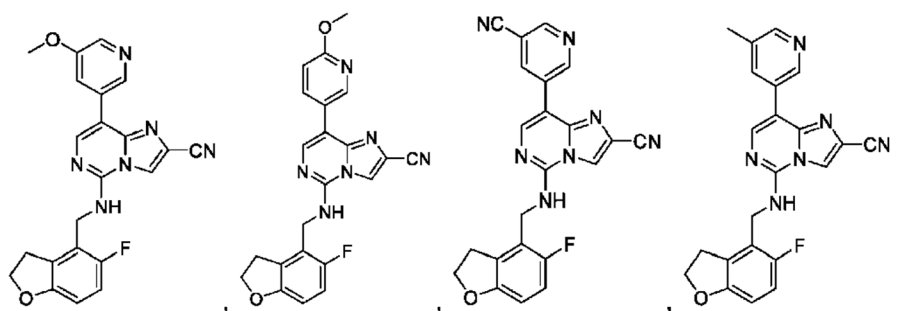
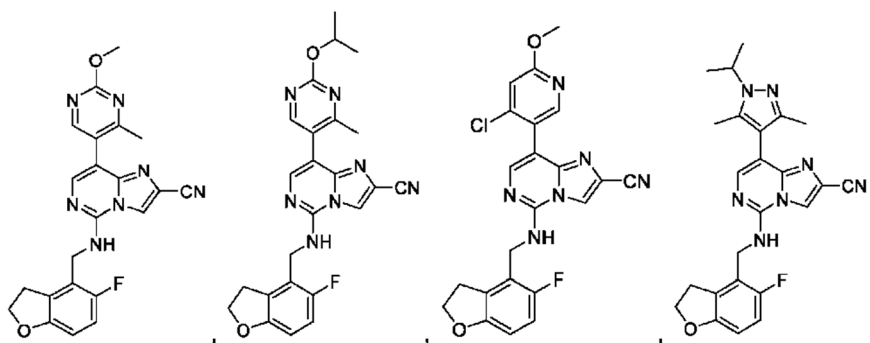
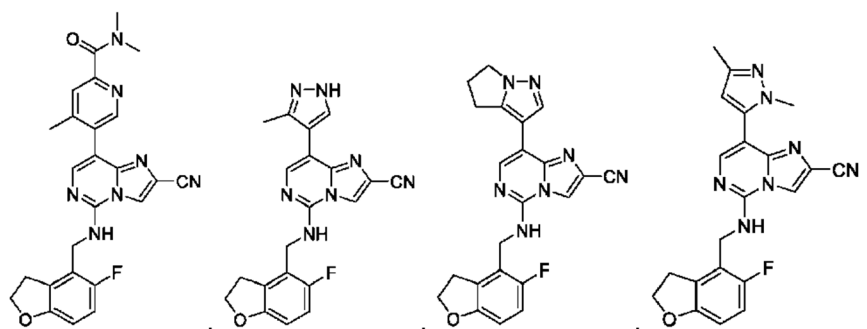
9



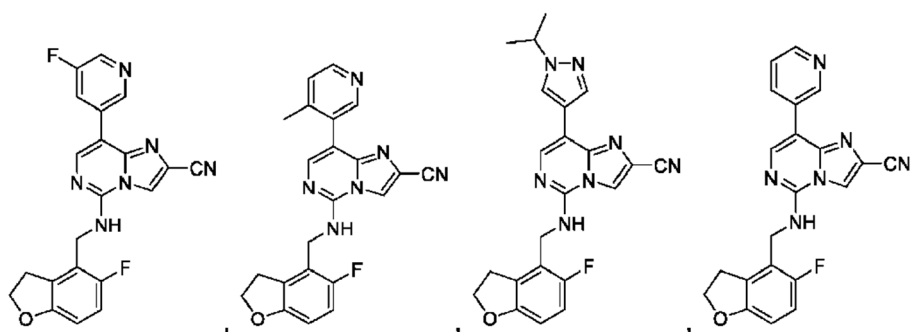
5

4043466

10

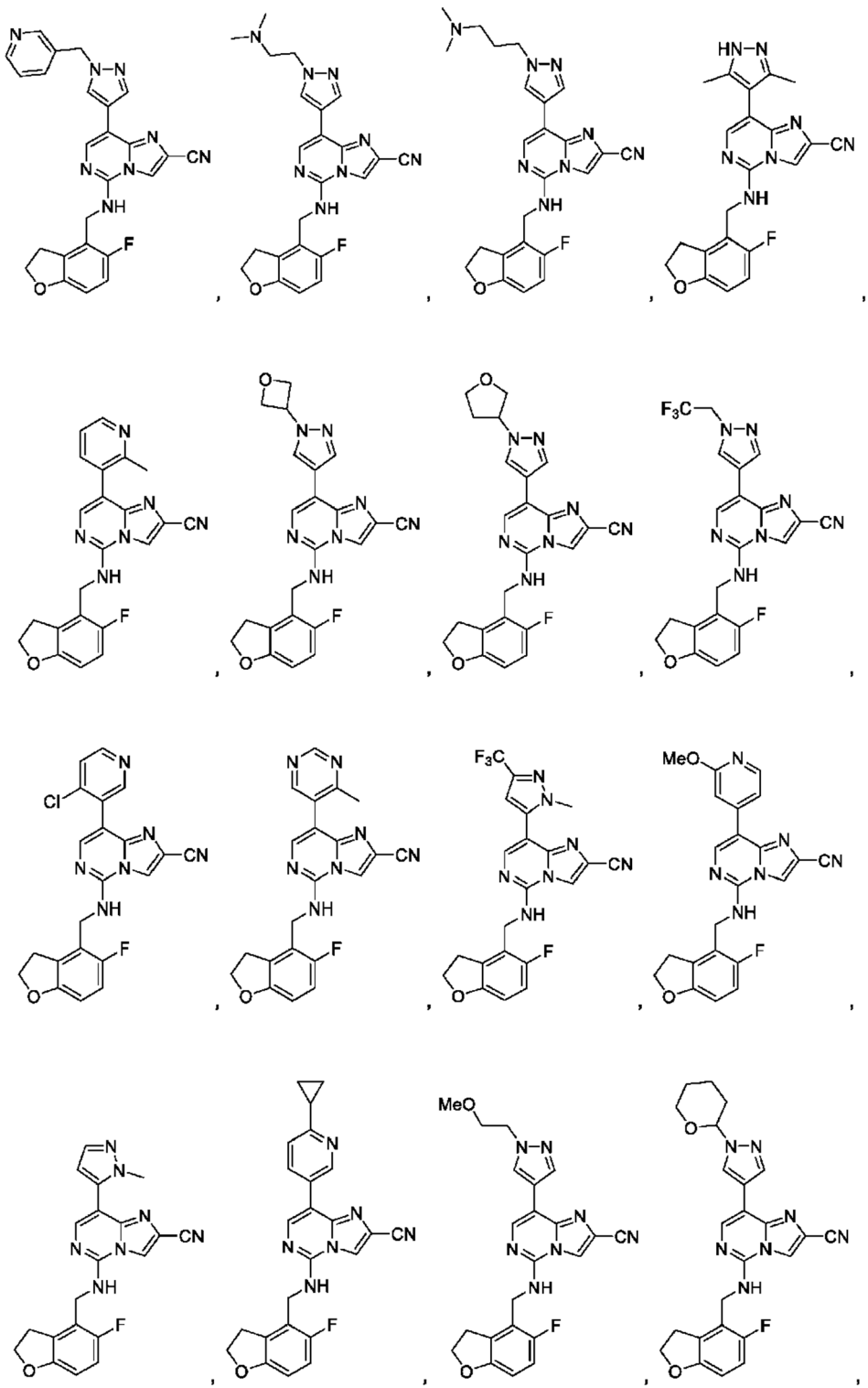


5



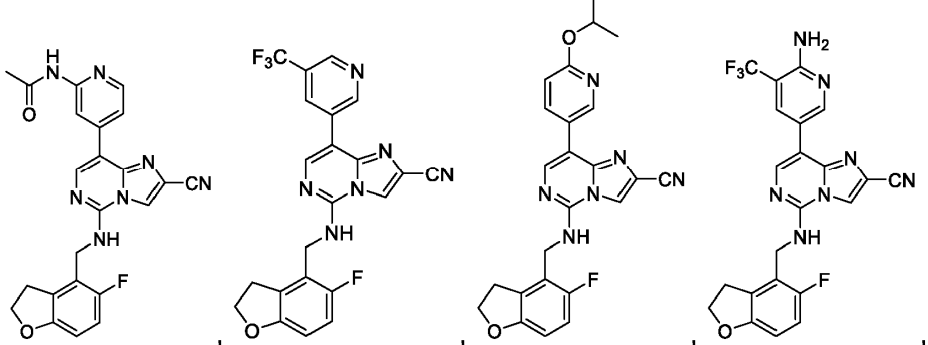
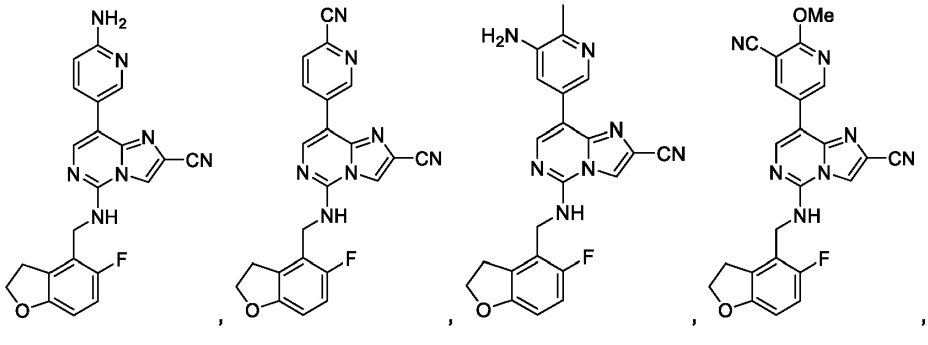
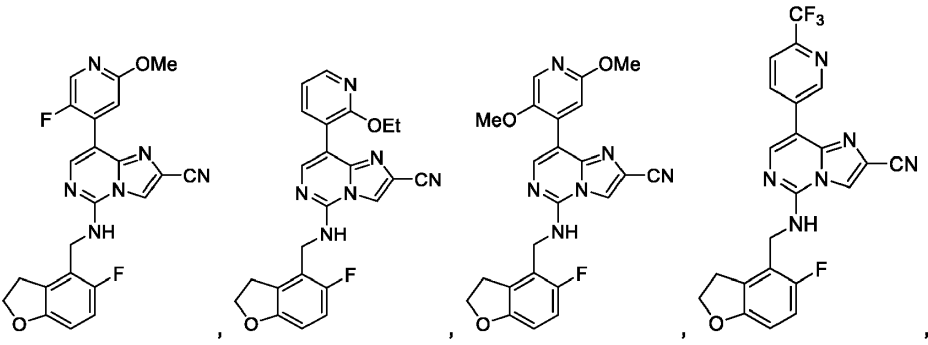
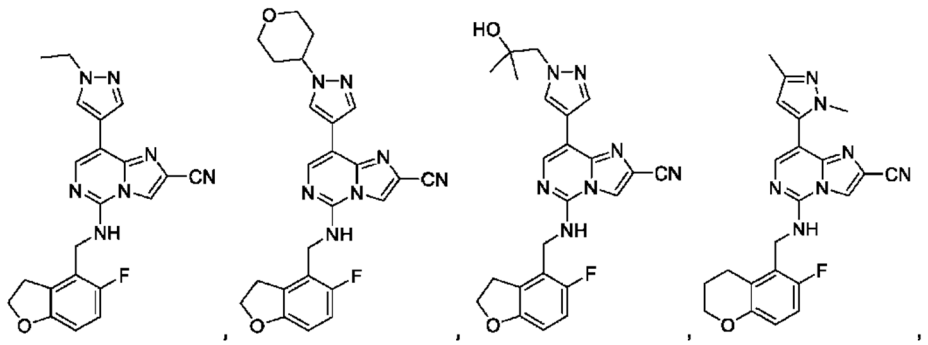
4043466

11



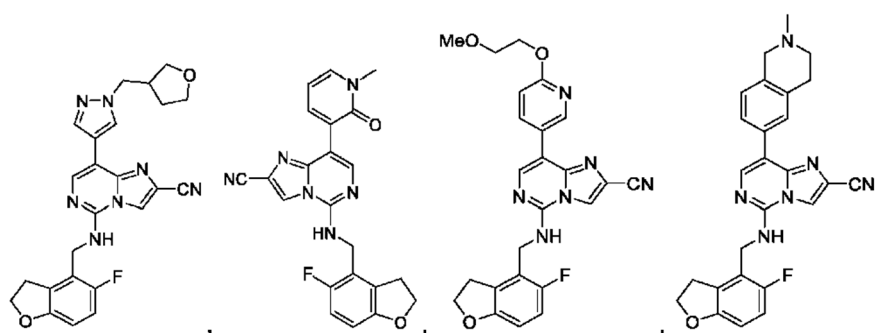
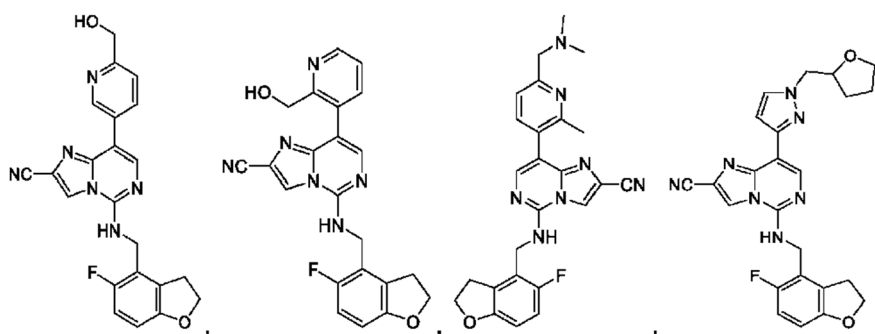
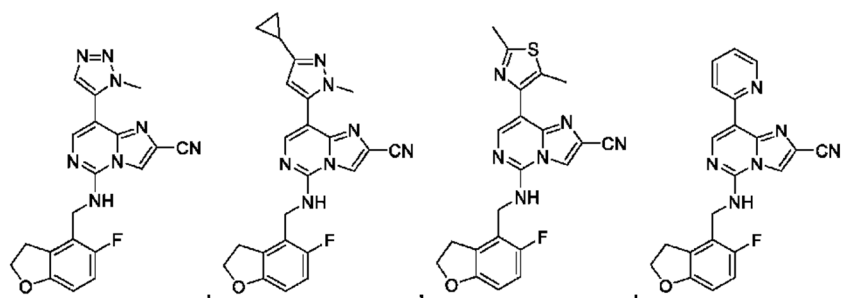
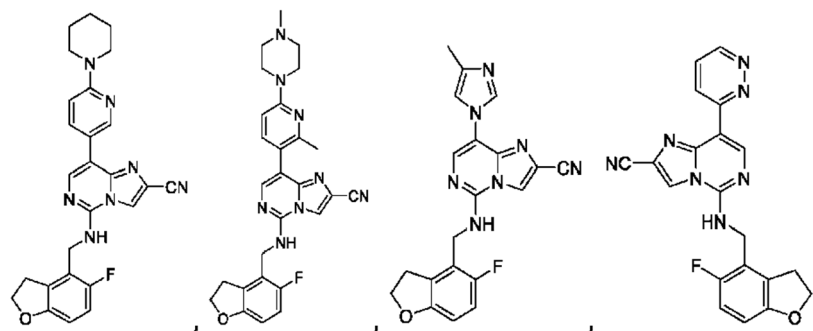
4043466

12



4043466

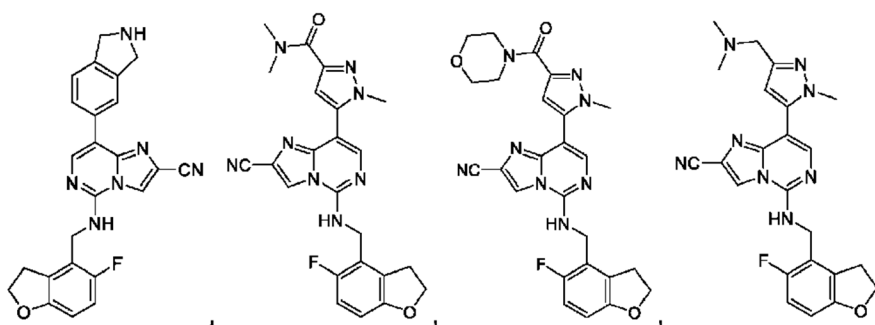
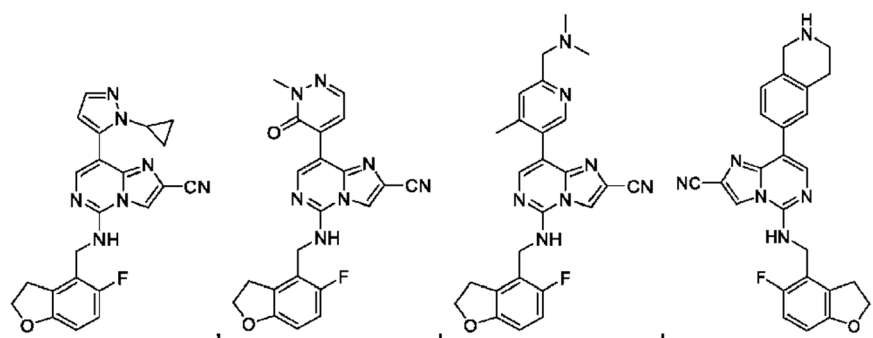
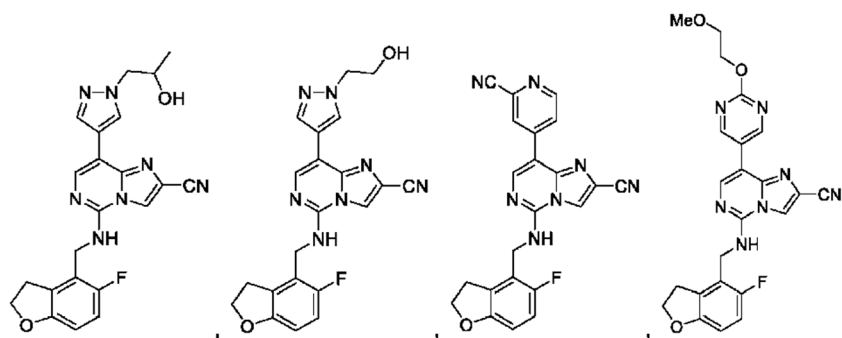
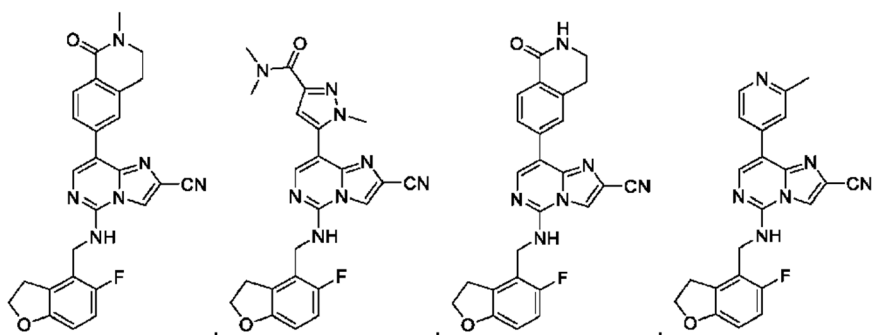
13



5

4043466

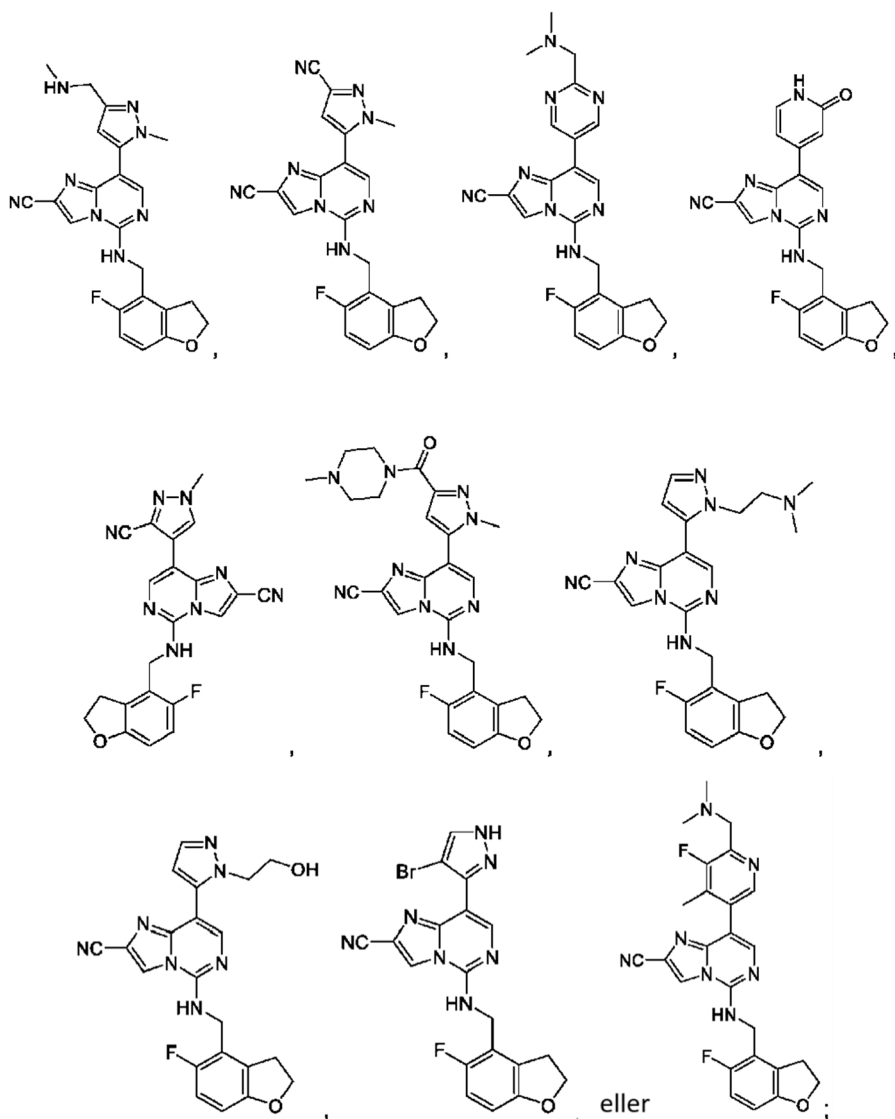
14



5

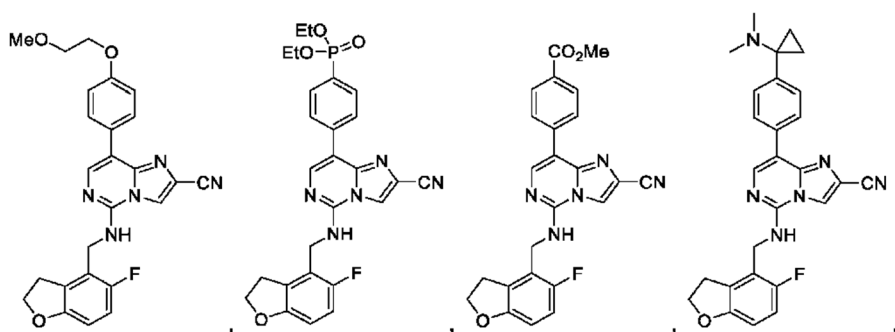
4043466

15



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

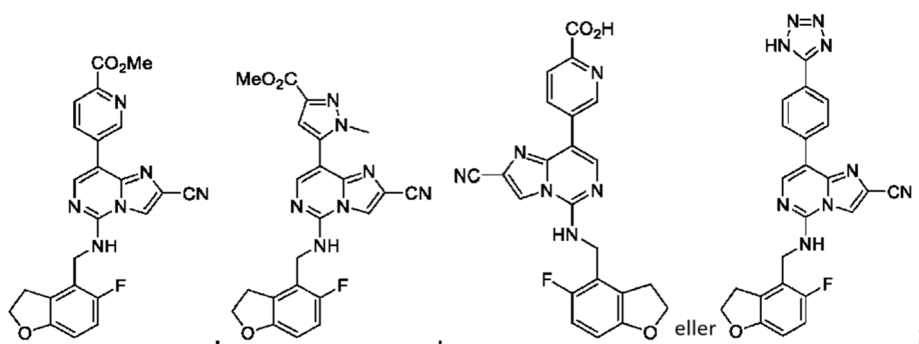
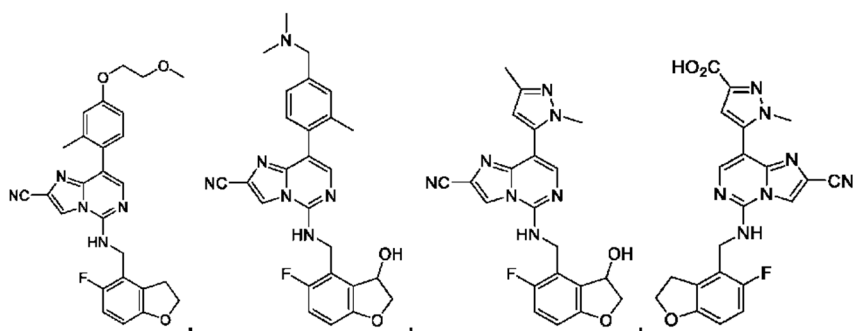
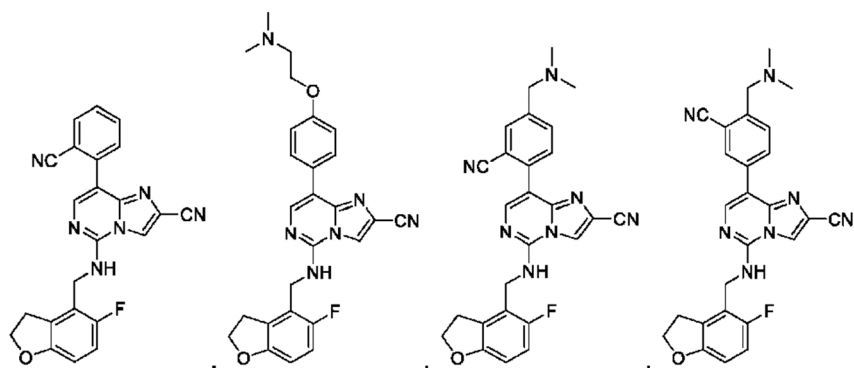
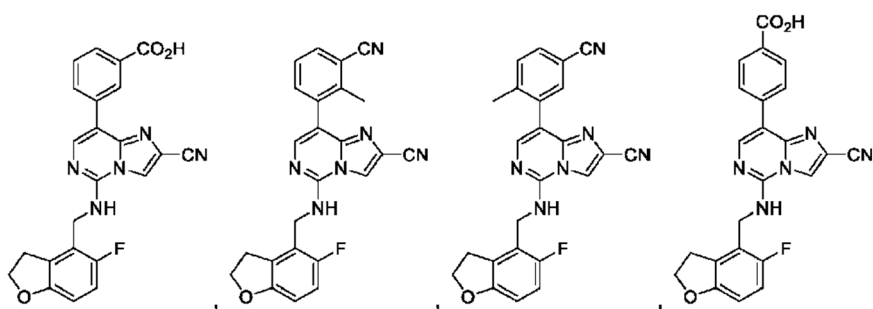
14. Forbindelse som er:



10

4043466

16



eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

10 15. Farmasøytisk sammensetning, omfattende:

en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv; eller

en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge krav 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
og en farmasøytisk akseptabel tilsetning.

- 5 **16.** Forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller forbindelse ifølge krav 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, alene eller kombinert med en farmasøytisk akseptabel bærer, tilsetning eller tynner, for bruk i en fremgangsmåte for behandling av kreft.
- 10 **17.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, for bruk i fremgangsmåte for behandling av kreft.
- 18.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er en kreft knyttet til PRC2.
- 15 **19.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er prostatakreft, brystkreft, hudkreft, blærekreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft eller hode- og halskreft.
- 20 **20.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er prostatakreft.
- 21.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er brystkreft.
- 25 **22.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er et lymfom.
- 23.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er et sarkom.
- 30 **24.** Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er lungekreft.

4043466

18

25. Forbindelse eller salt for bruk ifølge krav 16 eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor kreften er eggstokkreft.