(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 4225753 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.31
(86)	European Application Nr.	21789678.6
(86)	European Filing Date	2021.10.07
(87)	The European Application's Publication Date	2023.08.16
(30)	Priority	2020.10.08, EP, 20382888
(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	Leukos Biotech, S.L., Muntaner, 383, 3°, 2ª, 08021 Barcelona, Spania Fundació Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Carretera De Can Ruti Camí de les Escoles, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spania
(72)	Inventor	CASTRO- PALOMINO LARIA, Julio, 08302 Mataró, Barcelona, Spania CAMACHO GÓMEZ, Juan Alberto, 31001 Pamplona, Navarra, Spania MUÑOZ RISUEÑO, Ruth, 08021 Barcelona, Spania CLÉMENT-DEMANGE, Lise, 08021 Barcelona, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **POTENT AND SELECTIVE COMPOUNDS AS SEROTONIN 1B RECEPTOR MODULATORS**

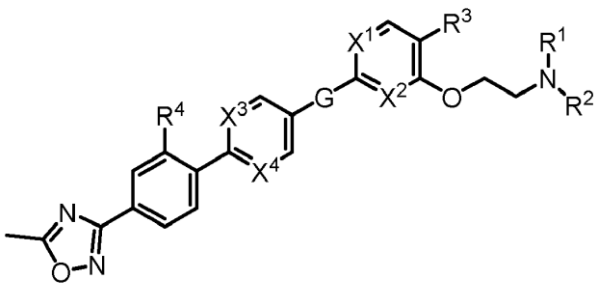
(56) References Cited:

WO-A1-95/15954
WO-A2-2007/077457
WO-A1-94/15920

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 formel (I):



(I)

hvor:

- G representerer en gruppe valgt fra:
  - a) -C(O)NH-,
  - b) --NHC(O)-,
- X^1, X^2, X^3 og X^4 representerer et N-atom eller en C-R^5-gruppe,
- R^1 og R^2 uavhengig er valgt fra gruppen bestående av:
  - a) hydrogenatom,
  - b) lineær eller forgrenet C_1-C_6-alkyl, eventuelt substituert av 1, 2 eller 3 substituenter valgt fra -N(R^6)R^7, -OR^6, halogenatom og C_3-C_6-sykloalkyl,
  - c) C_3-C_6-sykloalkyl,
- eller R^1 og R^2 danner, sammen med det nitrogenatomet de er tilknyttet, en fire- til seksledet heterosyklisk gruppe, omfattende i tillegg et andre heteroatom valgt fra N og O;
- R^3 representerer en gruppe valgt fra:
  - a) cyanogruppe, og
  - b) halogenatom,
- R^4 representerer en gruppe valgt fra:
  - a) halogenatom,
  - b) C_3-C_4-sykloalkylgruppe,
  - c) C_1-C_3-alkoksygruppe,
  - d) C_1-C_3-haloalkylgruppe,
  - e) cyanogruppe,
- R^5 representerer en gruppe valgt fra:
  - a) hydrogenatom,
  - b) C_1-C_3-alkyl,

c) halogenatom,

- R^6 og R^7 uavhengig representerer en gruppe valgt fra:

a) C_1-C_3-alkyl,

b) hydrogenatom,

underlagt den betingelse at minst én av X^1, X^2, X^3 og X^4 representerer et N-atom, og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvor R^1 og R^2 er metylgrupper.

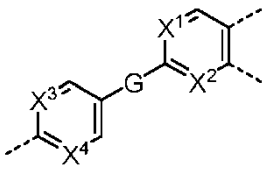
3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor G representerer -C(O)NH, hvor karbonylgruppen er bundet til ringen omfattende X^3 og X^4 og amingruppen er bundet til ringen omfattende X^1 og X^2.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvor R^3 er cyanogruppe.

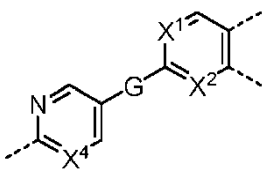
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 hvor R^4 er valgt fra halogenatom og C_3-C_4-sykloalkylgruppe.

6. Forbindelse ifølge krav 5 hvor R^4 er valgt fra kloratom, fluoratom og syklopropylgruppe.

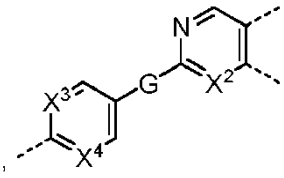
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 hvor kjernen:



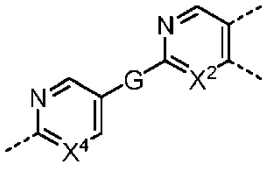
er valgt fra:



hvor X^3 er N og X^1, X^2, X^4 og G er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 3;

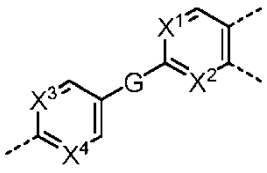


hvor X^1 er N og X^2, X^3, X^4 og G er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 3; og

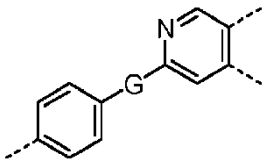


hvor X^1 og X^3 er N og X^2, X^4 og G er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 3.

8. Forbindelse ifølge krav 7 hvor kjernen:

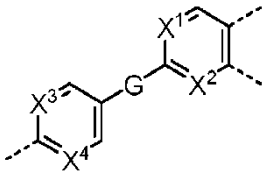


er:

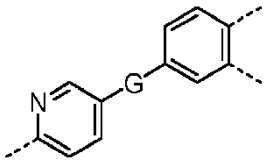


hvor G er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 3.

9. Forbindelse ifølge krav 7 hvor kjernen:

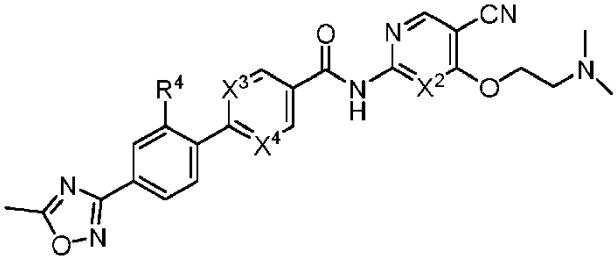


er:

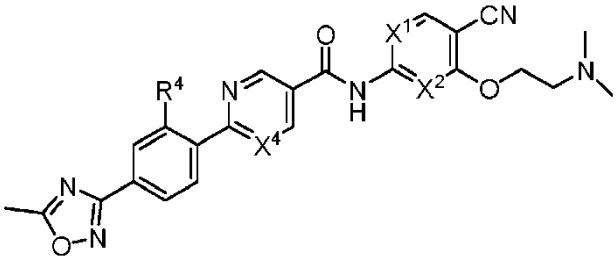


hvor G er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 og 3.

10. Forbindelse ifølge krav 1 med én av følgende former (Ia), (Ib) og (Ic):

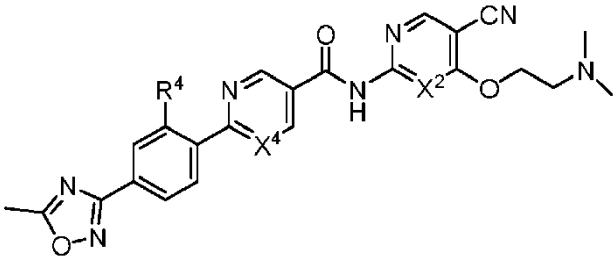


(Ia),



(Ib)

og



(Ic)

hvor R^4 representerer en gruppe valgt fra halogenatom og syklopropylgruppe.

11. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra gruppen bestående av:

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)-N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)nikotinamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)nikotinamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-2-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyrimidin-5-karboksamid

N-(4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)fenyl)-2-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyrimidin-5-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-klor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-metoksy-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-cyano-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

2'-klor-N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-metoksy-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

2'-cyano-N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-klor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

2'-klor-N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-2'-klor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-2'-syklopropyl-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-2'-fluor-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

2'-klor-N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-4'-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-karboksamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)-N-(5-cyano-4-(2(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)-N-(5-cyano-6-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)-6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)nikotinamid

6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)-N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyrimidin-2-yl)nikotinamid

N-(5-brom-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyrimidin-5-karboksamid

N-(5-cyano-4-(2-(dimetylamino)etoksy)pyridin-2-yl)-2-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyrimidin-5-karboksamid

4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-brom-N-(6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid

4-brom-N-(6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid

4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-brom-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-brom-N-(6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid

4-cyano-N-(6-(2-syklopropyl-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid

4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(2-fluor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

N-(6-(2-klor-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid

4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-2-(trifluormetyl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-cyano-3-(2-(dimetylamino)etoksy)-N-(6-(2-metoksy-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)benzamid

4-cyano-N-(6-(2-cyano-4-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)fenyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoksy)benzamid.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer.

13. Kombinasjonsprodukt omfattende en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og et terapeutikum valgt fra kjemoterapimedikamenter valgt fra Vinkristin, Daunorubicin, Cytarabin, 6-merkaptopurin, Metotreksat, syklofosfamid, Prednison, Deksametason, Nelarabin, og ett eller flere immunterapeutika valgt fra gruppen bestående av anti-PD1-antistoffer, anti-PDL1-antistoffer og anti-CTLA4-antistoffer, så som ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 og MDX-1105.

14. Forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 11, farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller kombinasjonsprodukt ifølge krav 13 for bruk som et medikament.

15. Forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 11, farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller kombinasjonsprodukt ifølge krav 13 for bruk ved behandling av en sykdom eller patologisk tilstand som kan bedres gjennom antagonisme av 5-HT_{1B}-reseptor, valgt fra kreft,

luftveissykdommer og leverforstyrrelser.

16. Forbindelse, farmasøytisk sammensetning eller kombinasjonsprodukt for bruk ifølge krav 15, hvor sykdommen eller den patologiske tilstanden som kan bedres gjennom antagonisme av 5-HT_{1B}-reseptor er valgt fra blodkreft og faste tumorer, mer foretrukket akutt myeloid leukemi.