

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

EP/EP3511319 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

20.07.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

03.05.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07C 255/49 (2006 . 01)

C07D 401/04 (2006 . 01)

C07D 401/14 (2006 . 01)

C07D 417/04 (2006 . 01)

C07D 417/06 (2006 . 01)

C07D 417/14 (2006 . 01)

C07D 471/04 (2006 . 01)

C07D 471/10 (2006 . 01)

C07D 487/04 (2006 . 01)

C07D 519/00 (2006 . 01)

A61K 31/545 (2006 . 01)

A61K 31/5517 (2006 . 01)

A61K 31/513 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP19156976.3

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

17.07.2019

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.07.2014 US US201462020886 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Celgene Quanticel Research, Inc., 9393 Towne Centre Drive, Suite 110, San Diego, CA 92121, (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• CHEN, Young K., 746 Santa Barbara Drive, San Marcos, CA 92078, (US)

2• KANOUNI, Toufike, 3797 via Vuelta, Rancho Santa Fe, CA 92091, (US)

3• NIE, Zhe, 17104 Monterey Ridge Way, San Diego, CA 92127, (US)

4• STAFFORD, Jeffrey Alan, 12752 Sandy Crest Court, San Diego, CA 92130, (US)

5• VEAL, James Marvin, 8916 Weaver Crossing Road, Apex, NC 27502, (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, PL 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54)

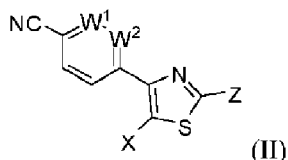
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

LYSIINISPEFISISEN DEMETYLAASI-1:N INHIBITTOREITA

INHIBITORS OF LYSINE SPECIFIC DEMETHYLASE-1

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaavan (II) rakenne, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,



jossa,

W^1 ja W^2 on itsenäisesti valittu N:stä, C-H:sta tai C-F:stä;

X on valinnaisesti substituoitu aryyli tai valinnaisesti substituoitu heteroaryyli; ja Z on valittu valinnaisesti substituoitavista ryhmästä, joka on valittu N-heterosyklyylistä, -C(O)-N-heterosyklyylistä, -O-heterosyklyylialkyylistä, -N(H)-heterosyklyylialkyylistä, -N(H)-alkyylistä, -N(Me)-alkyylistä tai -N(Me)-heterosyklyylialkyylistä, jossa, jos X on valinnaisesti substituoitu aryyli, Z on 6-jäseninen N-heterosyklyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa W^2 on C-H.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa W^1 on valittu ryhmästä, joka koostuu C-F:stä, C-H:sta ja N:stä.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa valinnaisesti substituoitu aryyli on valinnaisesti substituoitu fenyylillä.

5. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa valinnaisesti substituoitu heteroaryyli on valittu valinnaisesti substituoitavista pyridinyylistä, valinnaisesti substituoitavista pyrimidinyylistä, valinnaisesti

substituoidusta pyratsinyylistä, valinnaisesti substituo-
 tuoidusta pyratsolyylistä, valinnaisesti substituoi-
 dusta indatsolyylistä, valinnaisesti substituoidusta
 atsaindatsolyylistä, valinnaisesti substituoidusta
 5 isoindatsolyylistä, valinnaisesti substituoidusta in-
 dolyylistä, valinnaisesti substituoidusta atsaindolyys-
 listä, valinnaisesti substituoidusta bentsimidatsolyys-
 listä tai valinnaisesti substituoidusta atsabentsimi-
 datsolyylistä.

10 6. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen yhdiste
 tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa Z on va-
 littu ryhmästä, joka koostuu valinnaisesti substituoi-
 dusta -O-heterosyklyylialkyylista, valinnaisesti sub-
 stituoidusta -N(H)-heterosyklyylialkyylista ja valin-
 15 naisesti substituoidusta -N(Me)-heterosyklyylialkyy-
 lista.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste tai
 farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa hete-
 rosyklyylialkyyli ryhmällä on kaava $-R^c$ -heterosyklyyli
 20 ja R^c on valinnaisesti substituoitu C_1 - C_3 -alkylee-
 niketju, tai jossa heterosyklyylialkyyli ryhmällä on
 kaava $-R^c$ -heterosyklyyli ja R^c on valinnaisesti substi-
 tuoitu C_1 -alkyleeniketju, tai jossa heterosyklyyli al-
 kyyli ryhmällä on kaava $-R^c$ -heterosyklyyli ja hete-
 25 rosyklyyli on valinnaisesti substituoitu tyyppiä sisäl-
 tävä 4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosyklyyli.

8. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen yhdiste
 tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa Z on va-
 linnaisesti substituoitu N-heterosyklyyli.

30 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste tai
 farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa valinnai-
 sesti substituoitu N-heterosyklyyli on valittu ryh-
 mästä, joka koostuu 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisestä N-
 heterosyklyylistä, valinnaisesti substituoidusta pipe-
 35 ridiinistä ja valinnaisesti substituoidusta 4-aminopi-
 peridiinistä.

10. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa Z on valinnaisesti substituoitu -C(O)-N-heterosyklyyli.

5 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa valinnaisesti substituoitu N-heterosyklyyli on valinnaisesti substituoitu piperidiini.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

10 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-(1-metyyli-1H-indatsol-5-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

cis-4-(2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-yyli}-5-(1-metyyli-1H-indatsol-5-yyli)-1,3-

15 tiatsol-4-yyli)bentsonitriili;

4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-{1-metyyli-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-{1-metyyli-1H-pyratsolo[3,4-b]pyridin-5-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

20 4-(2-{2,8-diatsaspiro[4,5]dekan-8-yyli}-5-(1-metyyli-1H-indatsol-5-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli)bentsonitriili;

4-[5-(1-metyyli-1H-indatsol-5-yyli)-2-{oktahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-5-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

25 4-[5-(1-metyyli-1H-indatsol-5-yyli)-2-{oktahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-5-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

30 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-(1-metyyli-1H-1,3-bentsodiatsol-5-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-{3-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-6-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;

35

cis-4-(2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-
 yyli}-5-(1-metyyli-1H-1,3-bentsodiatsol-5-
 yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli)bentsonitriili;
 cis-4-(2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-
 5 yyli}-5-{1-metyyli-1H-pyratsolo[3,4-b]pyri-
 din-5-yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli)bentso-
 nitriili;
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-[1-(2,2,2-
 trifluorietyyli)-1H-pyratsol-4-yyli]-1,3-
 10 tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;
 4-(2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-yyli}-
 5-[1-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-pyratsol-4-
 yyli]-1,3-tiatsol-4-yyli)bentsonitriili;
 4-{5-[1-(syklopropyylimetyyli)-1H-pyratsol-4-
 15 yyli]-2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-
 yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 4-{5-[1-(syklopropyylimetyyli)-1H-pyratsol-4-
 yyli]-2-{dekahydropyrrolo[3,4-d]atsepin-6-
 yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 4-{2-[(3R)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 20 5-(1-metyyli-1H-1,3-bentsodiatsol-5-yyli)-
 1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 4-{2-[(3S)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 5-(1-metyyli-1H-1,3-bentsodiatsol-5-yyli)-
 25 1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 4-[2-(4-aminopiperidiini-1-karbonyyli)-5-(1-
 metyyli-1H-1,3-bentsodiatsol-5-yyli)-1,3-
 tiatsol-4-yyli]bentsonitriili;
 4-{2-[(3R)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 30 5-(4-metyylifenyyli)-1,3-tiatsol-4-yyli}bent-
 sonitriili;
 4-{2-[(3R)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 5-{3-metyyli-3H-imidatso[4,5-b]pyridin-6-
 yyli}-1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 35 4-{2-[(3R)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 5-[1-(2,2,2-trifluorietyyli)-1H-pyratsol-4-
 yyli]-1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;

4-{2-[(3R)-3-aminopiperidiini-1-karbonyyli]-
 5-[1-(syklopropyyylimetyyli)-1H-pyratsol-4-
 yyli]-1,3-tiatsol-4-yyli}bentsonitriili;
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-(3-hydroksi-
 5 3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-1,3-tiatsol-4-
 yyli]bentsonitriili;
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-(3-hydroksi-
 3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-1,3-tiatsol-4-
 yyli]bentsonitriili;
 10 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-{3-metyyli-
 3H-imidatso[4,5-b]pyridin-6-yyli}-1,3-tiat-
 sol-4-yyli]-2-fluoribentsonitriili;
 4-[4-(4-aminopiperidin-1-yyli)-1-(4-syklopro-
 pyyllifenyyli)-6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-fluo-
 15 ribentsonitriili;
 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-oktahydropyrrolo[3,2-
 c]pyridin-5-yyli)-1-(4-syklopropyyllifenyyli)-
 6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-fluoribentso-
 nitriili;
 20 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-oktahydropyrrolo[3,4-
 c]pyridin-5-yyli)-1-(4-syklopropyyllifenyyli)-
 6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-fluoribentso-
 nitriili;
 4-[1-(4-syklopropyyllifenyyli)-4-(2,8-diatsas-
 25 piro[4.5]dekan-8-yyli)-6-oksoypyrimidin-2-
 yyli]-2-fluoribentsonitriili;
 4-[4-(4-aminopiperidin-1-yyli)-1-(3-fluori-4-
 metoksifenyyli)-6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-
 fluoribentsonitriili;
 30 4-[4-(4-aminopiperidin-1-yyli)-1-(2-metyyli-
 indatsol-5-yyli)-6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-
 fluoribentsonitriili;
 4-[4-(4-aminopiperidin-1-yyli)-1-(4-metoksi-
 fenyyli)-6-oksoypyrimidin-2-yyli]-2-fluori-
 35 bentsonitriili;

4-[4-(4-aminopiperidin-1-yyli)-1-(4-syklopro-
 pyyli-3-fluorifenyyli)-6-oksopyrimidin-2-
 yyli]-2-fluoribentsonitriili; tai
 4-[2-(4-aminopiperidin-1-yyli)-5-{2-metyyli-
 2H-indatsol-5-yyli)pyratsin-2-yyli}-1,3-tiat-
 sol-4-yyli]bentsonitriili.

13. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää
 kaavan (II) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväk-
 syttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää
 apuainetta.

14. Kaavan (II) yhdiste tai sen farmaseutti-
 sesti hyväksyttävä suola käytettäväksi neoplastisen
 sairauden hoitamisessa potilaassa, käsittäen lysii-
 nispesifisen demetylaasi-1 -aktiivisuuden inhiboimisen
 altistamalla lysiinispesifinen demetylaasi-1 -entsyymi
 kaavan (II) mukaiselle yhdisteelle.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen yhdiste
 tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa neoplas-
 tinen sairaus on syöpä ja edullisesti valittu ryhmästä,
 joka koostuu eturauhassyövästä, rintasyövästä, virtsa-
 rakkosyövästä, keuhkosyövästä tai melanoomasta.