



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2753334 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/54 (2017.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

C07K 5/065 (2006.01)

C07K 5/083 (2006.01)

C07K 5/087 (2006.01)

C07K 5/097 (2006.01)

C07K 5/107 (2006.01)

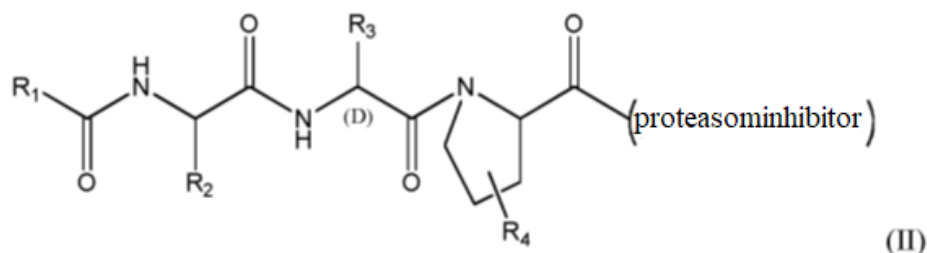
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.19
(86)	European Application Nr.	12827686.2
(86)	European Filing Date	2012.08.30
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.16
(30)	Priority	2011.08.30, US, 201161528824 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	Trustees of Tufts College, 136 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA
(72)	Inventor	BACHOVCHIN, William, W., 75 Cambridge Parkway, Apt. E609, Cambridge, MA 02142, USA LAI, Hung-Sen, 11 Seten Circle, Andover, MA 01810, USA POPLAWSKI, Sarah, E., 25 Worcester Street, Boston, MA 02118, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	FAP-ACTIVATED PROTEASOME INHIBITORS FOR TREATING SOLID TUMORS
(56)	References Cited:	US-A1- 2006 089 312 US-B2- 7 399 869 US-A1- 2011 014 125 WO-A2-2009/006473 WO-A1-2008/116054 WARNECKE ET AL.: '2,4 BIS(HYDROXYMETHYL) ANILINE AS A BUILDING BLOCK FOR OLIGOMERS WITH SELF-ELIMINATING AND MULTIPLE RELEASE PROPERTIES' JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 73, no. 4, 2008, pages 1546 - 1552, XP007906009 MILO ET AL.: 'Chemical and Biological Evaluation of Dipeptidyl Boronic Acid Proteasome Inhibitors for Use in Prodrugs and Pro-Soft Drugs Targeting Solid Tumors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 54, no. 13, 02 June 2011, pages 4365 - 4377, XP055058106 LAWRENCE J. MILO ET AL: "Chemical and Biological Evaluation of Dipeptidyl Boronic Acid Proteasome Inhibitors for Use in Prodrugs and Pro-Soft Drugs Targeting Solid Tumors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 13, 14 July 2011 (2011-07-14) , pages 4365-4377, XP055058106, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200460q

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 representert av formel II:

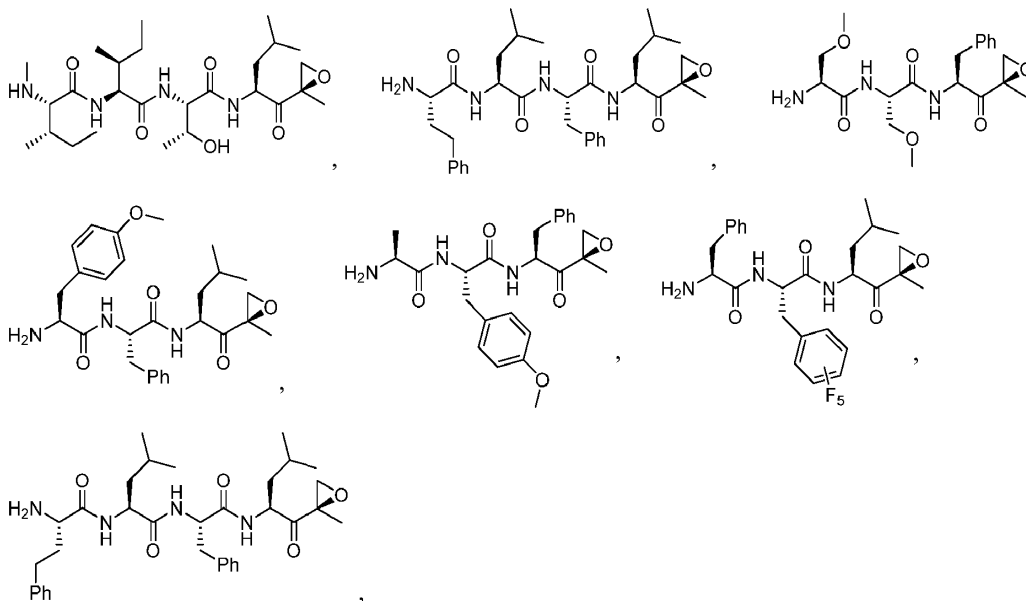
hvor

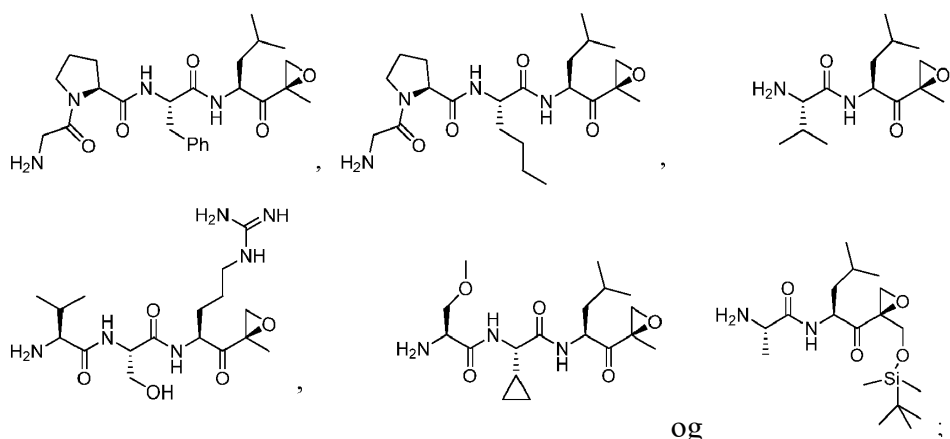
- 5 R_1 -(C=O)- representerer en acyl-N-terminal blokkerende gruppe valgt fra gruppen som består av formyl; acetyl; benzoyl; trifluoracetyl; suksinyl; metoksysuksinyl; -C(=O)-(CH₂)₁₋₁₀-C(=O)-OH; aryl(C₁-C₆)acyl hvori aryl er valgt fra gruppen som består av benzen, naftalen, fenantren, fenol og anilin; heteroaryl(C₁-C₆)acyl hvori heteroaryl er valgt fra gruppen som består av pyrrol, furan, tiofen, imidazol, oksazol, tiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin og
- 10 pyrimidin; og (C₁-C₁₀)alkyl-C(=O)-substituert med én eller flere funksjonelle grupper som er ionisert ved fysiologisk pH;

R_2 representerer H, (C₁-C₁₀)alkyl, eller en mono- eller di-hydroksy-substituert (C₁-C₁₀)alkyl;

R_3 representerer H, halogen eller (C₁-C₁₀)alkyl;

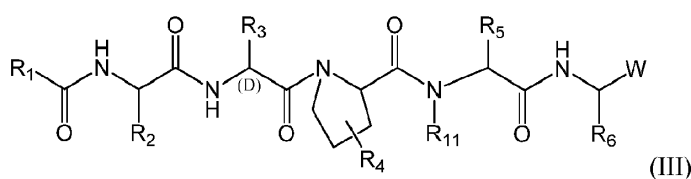
- 15 R_4 er fraværende eller representerer (C₁-C₁₀)alkyl, -OH, -NH₂ eller halogen; og forbindelsen spaltes av FAP for å frigjøre en proteasominhibitor, hvori: proteasominhibitoren er valgt fra gruppen som består av:





eller

en forbindelse representert av formel III:



5

hvor

R₁-(C=O)- representerer en acyl-N-terminal blokkerende gruppe valgt fra gruppen som består av formyl; acetyl; benzoyl; trifluoracetyl; suksinyl; metoksysuksinyl; -C(=O)-(CH₂)₁₋₁₀-C(=O)-OH; aryl(C₁-C₆)acyl hvori aryl er valgt fra gruppen som består av benzen, naftalen, fenantren, fenol og anilin; heteroaryl(C₁-C₆)acyl hvori heteroaryl er valgt fra gruppen som består av pyrrol, furan, tiofen, imidazol, oksazol, tiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin og pyrimidin; og (C₁-C₁₀)alkyl-C(=O)-substituert med én eller flere funksjonelle grupper som er ionisert ved fysiologisk pH;

R₂ representerer H, (C₁-C₁₀)alkyl, eller en mono- eller di-hydroksy-substituert (C₁-C₁₀)alkyl;

R₃ representerer H, halogen eller (C₁-C₁₀)alkyl;

R₄ er fraværende eller representerer (C₁-C₁₀)alkyl, -OH, -NH₂ eller halogen;

R₅ representerer en stor hydrofob aminosyresidekjede;

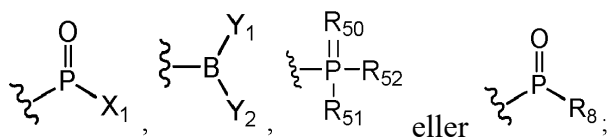
R₆ representerer (C₁-C₁₀)alkyl, sykloalkyl, aryl, heterosyklisk ring eller -(CH₂)_n-R₇;

R₇ representerer aryl, aralkyl, sykloalkyl, alkoksy, alkyltio, -OH eller -SH;

R₁₁ representerer H eller (C₁-C₁₀)alkyl;

W representerer -CN, et epoksyketon, -CH=NR₈, ,

20



R₈ representerer H, alkyl, alkenyl, alkynyl, -C(X₁)(X₂)X₃, -(CH₂)_m-R₉, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-O-alkyl, -(CH₂)_n-O-alkenyl, -(CH₂)_n-O-alkynyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₉, -(CH₂)_n-SH, -(CH₂)_n-S-alkyl, -(CH₂)_n-S-alkenyl, -(CH₂)_n-S-alkynyl, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₉, -

5 C(=O)C(=O)NH₂, -C(=O)C(=O)OR₁₀;

R₉ representerer, uavhengig for hver forekomst, et substituert eller usubstituert aryl, aralkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl eller heterosyklisk ring;

R₁₀ representerer, uavhengig for hver forekomst, hydrogen eller et substituert eller usubstituert alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl eller heterosyklisk ring;

10 Y₁ og Y₂ kan uavhengig eller sammen være OH, eller en gruppe i stand til å hydrolyseres til en hydroksylgruppe, som inkluderer sykliske derivater der Y₁ og Y₂ er forbundet via en ring som har fra 5 til 8 atomer i ringstrukturen;

R₅₀ representerer O eller S;

R₅₁ representerer N₃, SH₂, NH₂, NO₂ eller -OR₁₀;

15 R₅₂ representerer hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, amin, -OR₁₀, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller R₅₁ og R₅₂ tatt sammen med fosforatomet de er festet til fullfører en heterosyklisk ring som har fra 5 til 8 atomer i ringstrukturen;

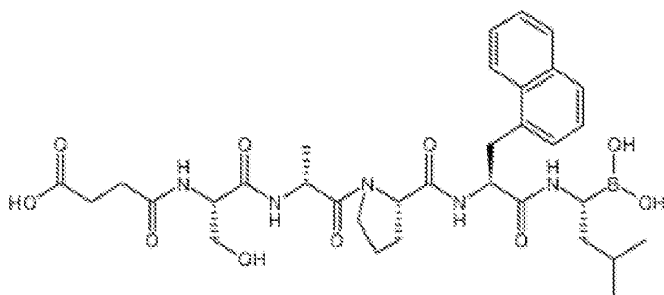
X₁ er halogen;

X₂ og X₃ hver representerer H eller halogen;

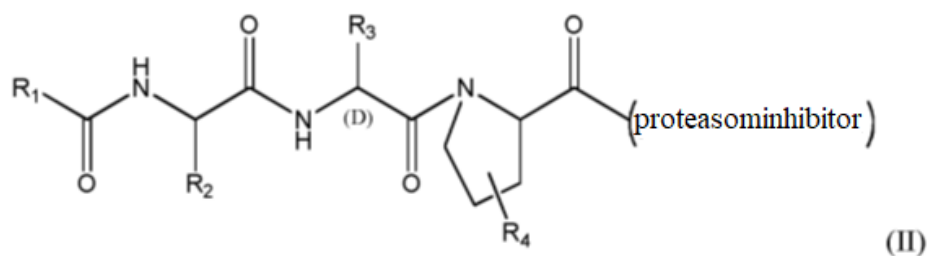
20 m er null eller et heltall i området på 1 til 8; og

n er et heltall i området på 1 til 8;

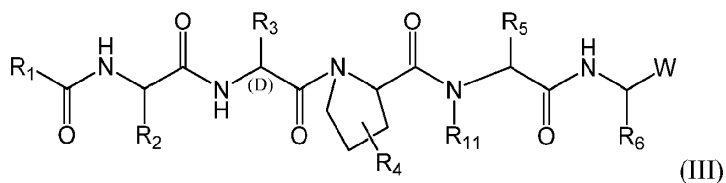
eventuelt hvori forbindelsen er representert av



25 2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert av formel II:

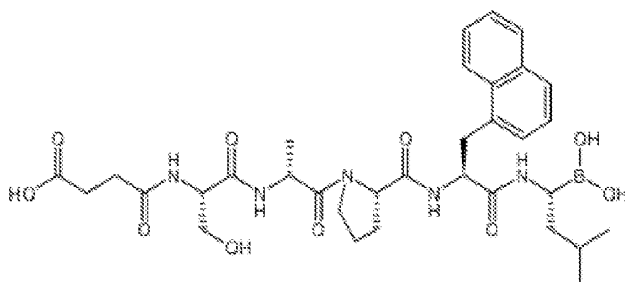


3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert av formel III:



5

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert av



5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i behandlingen
10 av kreft, psoriasis, restenose eller annen celleproliferativ sykdom hos et pattedyr.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 5, hvori forbindelsen er for samtidig
administrering med en terapeutisk effektiv mengde av et kjemoterapeutisk middel, eventuelt
hvor det kjemoterapeutiske midlet er:

- 15 a) docetaxsel, paklitaxsel, imatinibmesylat, gemcitabin, cis-platin, karboplatin, 5-fluoruracil, pemetreksed, metotreksat, doksorubicin, lenalidomid, deksametason eller monometylauristatin eller;

- b) docetaxsel, gemcitabin, karboplatin eller doksorubicin eller;

- 20 c) MG-132, PSI, fellutamid B, bortezomib, CEP-18770, MLN-2238, MLN-9708, epoksomicin, carfilzomib (PR-171), NC-005, YU-101, LU-005, YU-102, NC-001, LU-001, NC-022, PR-957 (LMP7), CPSI (β5), LMP2-sp-ek, BODIPY-NC-001, azido-NC-002, ONX-0912, omuralid, PS-519, marizomib, belaktosin A, ¹²⁵I-NIP-L₃VS, NC-005-VS eller MV151.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 5 eller 6, hvori forbindelsen er for anvendelse i behandlingen av kreft, eventuelt hvori kreften er en fast svulst.
- 5 8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5–7, hvori pattedyret er en primat, hest, hund, katt, storfe eller menneske.
9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5–8, hvori forbindelsen er for administrering ved inhalasjon, oralt, intravenøst, sublinguallt, okulært, 10 transdermalt, rektalt, vaginallt, topisk, intramuskulært, intraarterielt, intratekalt, subkutant, bukkalt eller intranasalt.