



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2824100 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C07D 271/08 (2006.01)</i>	<i>A61P 17/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 35/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/4245 (2006.01)</i>	<i>A61P 19/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 37/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 39/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 25/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 43/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 39/395 (2006.01)</i>	<i>A61P 27/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/04 (2006.01)</i>
<i>A61P 1/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 29/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/12 (2006.01)</i>
<i>A61P 11/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 31/00 (2006.01)</i>	

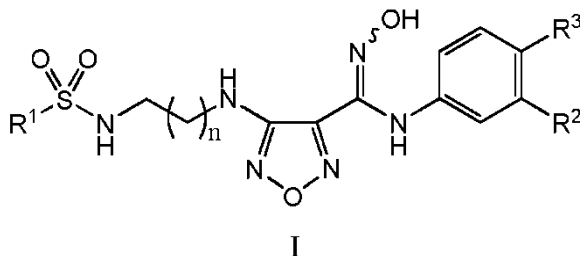
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.07.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.21
(86)	European Application Nr.	14175271.7
(86)	European Filing Date	2009.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.14
(30)	Priority	2008.07.08, US, 78876 P 2009.02.09, US, 150873 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(62)	Divided application	EP2315756, med inndato 2009.07.07
(73)	Proprietor	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, US-USA
(72)	Inventor	Combs, Andrew, P., 329 East Doe Run Road, Kennett Square, PA 19348, US-USA Yue, Eddy, W., 9 Altemus Drive, Landenberg, PA 19350, US-USA Sparks, Richard, B., 2616 Larkin Road, Boothwyn, PA 19061, US-USA Zhu, Wenyu, 21 Abel Place, Media, PA 19063, US-USA Zhou, Jiacheng, 46 Bay Boulevard, Newark, DE 19702, US-USA Lin, Qiyan, 6 Henlopen Court, Newark, DE 19711, US-USA Weng, Lingkai, 28 Landmark Drive, Malvern, PA 19355, US-USA Yue, Tai-Yuen, 501 Blackbird Drive, Hockessin, DE 19707, US-USA Liu, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, DE 19702, US-USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **1,2,5-Oxadiazoles as inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase**

(56) References
Cited: US-A1- 2006 258 719, WO-A-2007/075598, US-A1- 2007 185 165, WO-A-2008/058178, WO-A-2008/036652

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:

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-
5 antistoff for anvendelse ved behandling av kreft;

hvor:

R¹ er NH₂ eller CH₃;

R² er Cl, Br, CF₃, CH₃ eller CN;

R³ er H eller F; og

10 n er 1 eller 2.

2. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1 hvor:

(a) R¹ er NH₂; eller

(b) R¹ er CH₃.

3. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1
15 til 2, hvor:

(a) R² er Cl; eller

(b) R² er Br; eller

(c) R² er CF₃; eller

(d) R^2 er CH_3 ; eller

(e) R^2 er CN.

4. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor:

5 (a) R^3 er H; eller

(b) R^3 er F.

5. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor:

(a) n er 1; eller

10 (b) n er 2.

6. Forbindelse valgt fra:

4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

15 *N*-(3-Brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-({3-[(Aminosulfonyl)amino]propyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-Brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-({3-[(metylsulfonyl)amino]propyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

20 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-Klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-({3-[(Aminosulfonyl)amino]propyl}amino)-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-Klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-({3-[(metylsulfonyl)amino]propyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- 5 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-[4-Fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-*N'*-hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- 10 4-({3-[(Aminosulfonyl)amino]propyl}amino)-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-[4-Fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-*N'*-hydroksy-4-({3-[(metylsulfonyl)amino]propyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N'*-hydroksy-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- 15 *N'*-Hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-({3-[(Aminosulfonyl)amino]propyl}amino)-*N'*-hydroksy-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- 20 *N'*-Hydroksy-4-({3-[(metylsulfonyl)amino]propyl}amino)-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(4-Fluor-3-metylphenyl)-*N'*-hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid; og

- 25 *N*-(3-Cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-({2-[(metylsulfonyl)amino]etyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 1.

7. 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 1.

8. 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 1.

9. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en fast form for 4-({2-[(aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid, som er:

(a) krystallinsk; eller

(b) inneholder mindre enn 2% vann.

10. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 9, hvor den faste form har et smeltepunkt fra 162 til 166°C, $\pm 3^\circ\text{C}$.

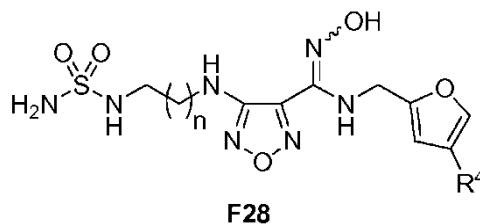
11. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 9, hvor den faste form har:

(a) minst én XRPD-topp, med hensyn til 2-theta, valgt fra $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $29,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $38,7^\circ \pm 0,2^\circ$; eller

(b) minst to XRPD-topper, med hensyn til 2-theta, valgt fra $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $29,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $38,7^\circ \pm 0,2^\circ$; eller

(c) minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta, valgt fra $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $29,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $38,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

12. Forbindelse med formel F28:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ved behandling av kreft, hvor:

R⁴ er F, Cl, Br eller I; og

n er 1 eller 2.

- 13.** 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-N-[(4-brom-2-furyl)metyl]-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 12.
- 14.** 4-({2-[(Aminosulfonyl)amino]etyl}amino)-N-[(4-klor-2-furyl)metyl]-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 12.
- 15.** Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor krefttypen er valgt fra melanom, tykktarmkreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, prostatakreft, lungekreft, hjernekreft, eggstokkreft, livmorhalskreft, testikkelkreft, nyrekreft, kreft i hode og hals, lymfom og leukemi.
- 16.** Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor kreftarten er melanom.
- 17.** Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 13, hvor kreftarten er eggstokkreft.
- 18.** Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 13, hvor kreftarten er brystkreft.
- 19.** Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor kreftarten er bukspyttkjertelkreft.

20. Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor kreftarten er prostatakraft.

21. Forbindelse, salt eller fast form for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor kreftarten er lungekreft.