



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3285809 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.11
(86)	European Application Nr.	16719655.9
(86)	European Filing Date	2016.04.15
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.28
(30)	Priority	2015.04.20, US, 201562150140 P 2015.11.30, US, 201562260917 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	eFFECTOR Therapeutics, Inc., 11180 Roselle Street, San Diego, California 92121, USA
(72)	Inventor	WEBSTER, Kevin, R., 15346 Palomino Mesa Road, San Diego, California 92127, USA GOEL, Vikas, 13349 Tiverton Road, San Diego, California 92130, USA
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Pilestredet 33, 0166 OSLO, Norge

(54)	Title	INHIBITORS OF IMMUNE CHECKPOINT MODULATORS FOR USE IN TREATING CANCER AND INFECTIONS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2014/193898 US-A1- 2014 099 254 WO-A2-2010/055072 WO-A1-2010/023181 US-A1- 2014 135 309 WO-A1-2015/004024 WO-A1-2015/200481
------	----------------------	---

SARAH DIAB ET AL: "MAP Kinase-Interacting Kinases-Emerging Targets against Cancer", CHEMISTRY AND BIOLOGY., vol. 21, no. 4, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 441-452, XP055279777, GB ISSN: 1074-5521, DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.01.011

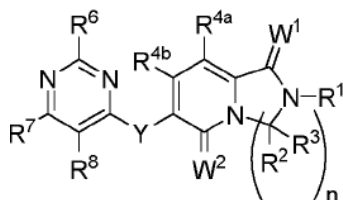
JAMES E. BEGGS ET AL: "The MAP kinase-interacting kinases regulate cell migration, vimentin expression and eIF4E/CYFIP1 binding", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 5, no. 1, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 530-76, XP055279746, GB ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1074/jbc.M110.197921

J. K. ALTMAN ET AL: "Negative Regulatory Effects of Mnk Kinases in the Generation of Chemotherapy-Induced Antileukemic Responses", MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 78, no. 4, 27 July 2010 (2010-07-27), pages 778-784, XP055279767, US ISSN: 0026-895X, DOI: 10.1124/mol.110.064642

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. En MNK-spesifikk inhibitor for bruk ved immunomoduleringsbehandling av kreft eller en infeksjon, hvor den MNK-spesifikke inhibatoren har følgende formel (I):



(I)

eller en stereoisomer, tautomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- W¹ og W² er uavhengig O, ZS eller N-OR', hvor R' er C₁₋₄ alkyl;
 Y er -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O=, -S=O, -S(O)₂-, eller -CHR⁹;
 R¹ er hydrogen, C₁₋₄ alkyl, sykloalkyl eller heterosyklyl hvor ethvert C₁₋₄ alkyl, sykloalkyl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3 J-grupper;
 n er 1, 2, eller 3;
 R² og R³ er hver uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, araalkylen, heteroaryl, heteroarylalkylen, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, heterosyklyl eller heterosyklylalkylen, hvor enhver alkyl, aryl, araalkylen, heteroaryl, heteroarylalkylen, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, heterosyklyl eller heterosyklylalkylen eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3, J-grupper;
 eller R² og R³ tatt sammen med karbonatomet til hvilket de er festet danner en sykloalkyl eller heterosyklyl, hvor enhver sykloalkyl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 J-grupper;
 R^{4a} og R^{4b} er hver uavhengig hydrogen, halogen, hydroksyl, thiol, hydroksyalkylen, cyano, alkyl, alkoksy, acyl, thioalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, aryl eller heterosyklyl;
 R⁵ er hydrogen, cyano eller C₁₋₄ alkyl;
 R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halogen, cyano,

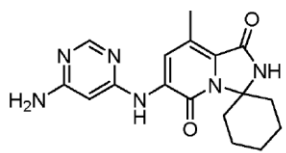
- amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkylalkenylen, alkylaminyll, alkylkarbonylaminyll, sykloalkylkarbonylaminyll, sykloalkylaminyll, heterosyklylaminyll, heteroaryl eller heterosyklyl, og hvor enhver amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkylalkenylen, alkylaminyll, alkylkarbonylaminyll, sykloalkylkarbonylaminyll, sykloalkylaminyll, heterosyklylaminyll, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3 J-grupper; eller R⁷ og R⁸ tatt sammen med atomene til hvilke de er festet danner en sammensmeltet heterosyklyl eller heteroaryl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 J-grupper; J er -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)=NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hydroksy, cyano, halogen, acetyl, alkyl, C₁₋₄ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, haloalkyl, thioalkyl, cyanoalkylen, alkylaminyll, NH₂-C(O)-alkylen, NR⁹R⁹-C(O)-alkylen, -CHR⁹-C(O)-C₁₋₄ alkyl, -C(O)-C₁₋₄ alkyl, alkylkarbonylaminyll, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkylalkenylen, sykloalkylkarbonylaminyll, sykloalkylaminyll, -CHR⁹-C(O)-sykloalkyl, -C(O)-sykloalkyl, -CHR⁹-C(O)-aryl, -CHR⁹-aryl, -C(O)-aryl, -CHR⁹-C(O)-heterosykloalkyl, -C(O)-heterosykloalkyl, heterosyklylaminyll, eller heterosyklyl; eller enhver to J-grupper bundet til samme karbon eller heteroatom kan tas sammen for å danne okso; og R⁹ er hydrogen, C₁₋₄ alkyl eller -OH, hvor anvendelsen videre innbefatter en inhibitor til en immunosupresjonskomponent, hvor inhibitoren er et antistoff eller siRNA spesifikt for PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG3, CTLA4, KIR, CD244, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, TIM3, A2aR eller enhver kombinasjon derav.
2. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 1, hvor immunmoduleringen innbefatter økende aktivitet til en immuncelle; redusere ned-modulering av en immuncelle; indusere eller forbedre en immunrespons; forlenge en immunrespons; stimulere en antigen-spesifikk T-celle respons; inhibere en immunosuppressiv signaleringsbane; fremme endogen immunitet; forbedre en vaksine-

indusert immunrespons; eller inhibere kreft-assosiert eller infeksjons-assosiert immunmotstand.

3. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henholde til krav 1 eller 2, hvor:
- 5 (a) kreften er en fast tumor, melanom, ikke-små celle lungekreft, renalcelle karsinom, renal kreft, en hematologisk kreft, prostata kreft, kastrasjonsresistent prostata kreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, spiserørskreft, esofageal kreft, blærekreft, hode og nakke kreft, thyroid kreft, brystkreft, trippel-negativ brystkreft, eggstokk kreft, livmorhalskreft, lungekreft, urotelial kreft, pankreatisk kreft,
- 10 glioblastoma, hepatocellulær kreft, myeloma, multippel myeloma, leukemi, Hodgkins lymfoma, ikke-Hodgkins lymfoma, myelodysplastisk syndrom, hjernekreft, CNS kreft, malignant glioma, eller enhver kombinasjon derav; eller
- 15 (b) infeksjonen er en viral, bakteriell, fungal eller parasittisk infeksjon; eller
- (c) infeksjonen er en viral infeksjon av et flavivirus, herpes virus, hepatitt virus, papillomavirus, paramyxovirus, retrovirus, lentivirus eller varicella-zoster virus; eller
- 20 (d) infeksjonen er en viral infeksjon av hepatitt C virus (HCV), hepatitt B virus (HBV), hepatitt A virus, hepatitt E virus, Japans encefalitt virus, eller humant immunsviktivirus (HIV).
4. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 2 eller 3, hvor:
- 25 (a) de induserte eller forbedre immunresponsen er en antigen-spesifikk T-celle respons; og/eller
- (b) den inhiberte immunosuppressive signaleringsbanen fremmer pre-eksisterende endogen immunitet eller promoterer *de novo* endogen immunitet.
5. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 5, hvor antistoffet er spesifikt for:
- 30 (a) PD-1 er pidilizumab, nivolumab, pembrolizumab, eller enhver kombinasjon derav:
- (b) PD-L1 er MDX-1105, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A,

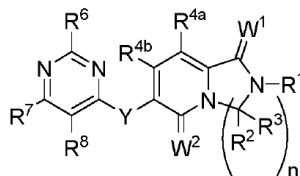
MSB0010718C, eller enhver kombinasjon derav; eller
(c) CTLA4 er tremelimumab, ipilimumab, eller begge.

6. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 - 5, hvor anvendelsen videre innbefatter en terapi som induserer er fremmer en anti-kreft eller en anti-tumor respons, hvor terapien som induserer eller fremmer en anti-kreft eller anti-tumor respons er en vaksine, en inhibitor av en immunosuppressiv komponent, en B-Raf inhibitor, en MEK inhibitor, en VEGF inhibitor, en VEGFR inhibitor, en tyrosin kinase inhibitor, et cytotoxisk middel, et kjemoterapeutikum eller enhver kombinasjon derav.
7. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 6, hvor kjemoterapeutikumet er vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, sunitinib, erlotinib, paclitaxel, docetaxel, eller enhver kombinasjon derav.
8. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 5 eller 6, hvor den MNK-spesifikke inhibitoren og en inhibitor av en immunosuppresjonskomponent og/eller terapi som induserer eller fremmer en anti-kreft respons blir administrert simultant, samtidig, sekvensielt eller enhver kombinasjon derav.
9. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til krav 5 eller 6, hvor den MNK-spesifikke inhibitoren reduserer:
 - (a) ekspresjonen av PD-1, PD-L1 og LAG3;
 - (b) ekspresjonen av PD-1 og LAG3 i en T-celle; eller
 - (c) ekspresjonen av PD-L1 i en antigen presenterende celle eller en sykdoms-assosiert celle.
10. MNK-spesifikk inhibitor for bruk i henhold til hvilke som helst av de foregående krav, hvor den MNK-spesifikke inhibitoren er en forbindelse:



eller en stereoisomer, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. En kombinasjon, innbefattende en MNK-spesifikk inhibitor, hvor den MNK-spesifikke inhibitoren har følgende formel (I):



(I)

5

eller en stereoisomer, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

W^1 og W^2 er uavhengig O, S eller N-OR', hvor R' er C₁₋₄ alkyl;

Y er -N(R⁵)-, -O-, -S-, -C(O=, -S=O, -S(O)₂-, eller -CHR⁹-;

10 R^1 er hydrogen, C₁₋₄ alkyl, sykloalkyl eller heterosyklyl hvor ethvert C₁₋₄ alkyl, sykloalkyl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3 J-grupper;

n er 1, 2, eller 3;

15 R^2 og R^3 er hver uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, araalkylen, heteroaryl, heteroarylalkylen, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, heterosyklyl eller heterosyklylalkylen, hvor enhver alkyl, aryl, araalkylen, heteroaryl, heteroarylalkylen, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, heterosyklyl eller heterosyklylalkylen eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3, J-grupper;

20 eller R^2 og R^3 tatt sammen med karbonatomet til hvilket de er festet danner en sykloalkyl eller heterosyklyl, hvor enhver sykloalkyl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 J-grupper;

25 R^{4a} og R^{4b} er hver uavhengig hydrogen, halogen, hydroksyl, thiol, hydroksyalkylen, cyano, alkyl, alkoksy, acyl, thioalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, aryl eller heterosyklyl;

R^5 er hydrogen, cyano eller C₁₋₄ alkyl;

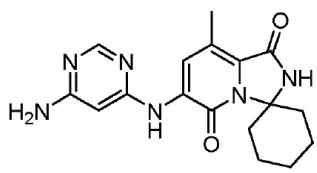
30 R^6 , R^7 og R^8 er hver uavhengig hydrogen, hydroksy, halogen, cyano, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkyalkenylen, alkylaminyl, alkylkarbonylaminyl, sykloalkylkarbonylaminyl, sykloalkylaminyl, heterosyklylaminyl,

- heteroaryl eller heterosyklyl, og hvor enhver amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkylalkenylen, alkylaminyll, alkylkarbonylaminyll, sykloalkylkarbonylaminyll, sykloalkylaminyll, heterosyklylaminyll, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er substituert med 1, 2, eller 3 J-grupper; eller R^7 og R^8 tatt sammen med atomene til hvilke de er festet danner en sammensmeltet heterosyklyl eller heteroaryl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 J-grupper; J er -SH, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NR⁹R⁹, -NH₂, -NR⁹R⁹, -COOH, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR⁹R⁹, hydroksy, cyano, halogen, acetyl, alkyl, C₁₋₄ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, haloalkyl, thioalkyl, cyanoalkylen, alkylaminyll, NH₂-C(O)-alkylen, NR⁹R⁹-C(O)-alkylen, -CHR⁹-C(O)-C₁₋₄ alkyl, -C(O)-C₁₋₄ alkyl, alkylkarbonylaminyll, sykloalkyl, sykloalkylalkylen, sykloalkylalkenylen, sykloalkylkarbonylaminyll, sykloalkylaminyll, -CHR⁹-C(O)-sykloalkyl, -C(O)-sykloalkyl, -CHR⁹-C(O)-aryl, -CHR⁹-aryl, -C(O)-aryl, -CHR⁹-C(O)-heterosykloalkyl, -C(O)-heterosykloalkyl, heterosyklylaminyll, eller heterosyklyl; eller enhver to J-grupper bundet til samme karbon eller heteroatom kan tas sammen for å danne okso; og R⁹ er hydrogen, C₁₋₄ alkyl eller -OH, og en inhibitor til en immunosupresjonskomponent, hvor inhibitoren til immunosuppresjonskomponenten er et antistoff eller siRNA spesifikt for PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG3, CTLA4, KIR, CD244, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, TIM3, A2aR eller enhver kombinasjon derav; og eventuelt en vaksine, et cytotoxisk middel, et kjemoterapeutisk middel eller enhver kombinasjon derav.
12. Kombinasjon i henhold til krav 11, hvor inhibitoren til immunosuppresjonskomponenten er et antistoff spesifikt for:
- (a) PD-1 som er valgt fra gruppen bestående av pidilizumab, nivolumab, pembrolizumab, eller enhver kombinasjon derav; eller
- (b) PD-L1, som er valgt fra gruppen bestående av MDX-1105, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, eller enhver kombinasjon derav; eller

(c) CTLA4 som er valgt fra gruppen bestående av tremelimumab, ipilimumab, eller begge.

- 5 13. Kombinasjon i henhold til krav 11 eller 12, hvor det kjemoterapeutiske middelet er vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, sunitinib, erlotinib, paclitaxel, docetaxel, eller enhver kombinasjon derav.

14. Kombinasjon i henhold til hvilke som helst av kravene 11-13, hvor den MNK-spesifikke inhibitoren er en forbindelse:



- 10 eller en stereoisomer, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.