



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3399984 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	17736459.3
(86)	European Filing Date	2017.01.06
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.14
(30)	Priority	2016.01.08, US, 201662276564 P 2016.04.18, US, 201662324077 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	Arcus Biosciences, Inc., 3928 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, USA
(72)	Inventor	DEBIEN, Laurent, Pierre Paul, 461 Andover Street, San Francisco CA 94110, USA JAEN, Juan, Carlos, 154 Los Robles Drive, Burlingame CA 94010, USA KALISIAK, Jaroslaw, 1031 Crestview Drive Apt. 104, MountainView CA 94040, USA LAWSON, Kenneth V., 1221 Masonic Avenue 10, San Francisco CA 94117, USA LELETI, Manmohan Reddy, 7269 Ventana Drive, West San Jose CA 95129, USA LINDSEY, Erick, Allen, 44 Bumham Place, Fremont CA 94539, USA MILES, Dillon Harding, 2320 Haste Street 14, Berkeley CA 94074, USA NEWCOMB, Eric, 825 Live Oak Avenue Unit K, Menlo Park CA 94025, USA POWERS, Jay Patrick, 745 Rockaway Beach Avenue, Pacifica CA 94044, USA ROSEN, Brandon Reid, 1435 Lexington Avenue, San Mateo CA 94482-3812, USA SHARIF, Ehesan UI, 1793 Santa Cruz Avenue, Menlo Park, CA 94025, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATORS OF 5'-NUCLEOTIDASE, ECTO AND THE USE THEREOF**

(56) References
Cited:

US-A- 5 700 786

US-A1- 2016 000 909

US-B2- 6 713 623

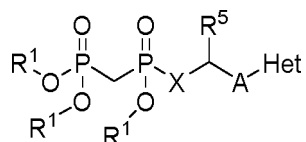
SANJAY BHATTARAI ET AL: "[alpha],&bgr;-Methylene-ADP (AOPCP) Derivatives and Analogues: Development of Potent and Selective ecto -5'-Nucleotidase (CD73) Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 15, 13 August 2015 (2015-08-13), pages 6248-6263, XP055337552, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00802

FURTMANN NORBERT ET AL: "Evaluation of molecular model-based discovery of ecto-5'-nucleotidase inhibitors on the basis of X-ray struct", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY : A TETRAHEDRON PUBLICATION FOR THE RAPID DISSEMINATION OF FULL ORIGINAL RESEARCH PAPERS AND CRITICAL REVIEWS ON BIOMOLECULAR CHEMISTRY, MEDICINAL CHEMISTRY AND RELATED DISCIPLINES, ELSEVIER, NL, vol. 21, no. 21, 17 August 2013 (2013-08-17), pages 6616-6622, XP028732725, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2013.08.021

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:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, hvor

- 5 hver R¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl, valgfritt substituert aryl og -C(R²R²)-O-C(O)-OR³, eller to R¹-grupper er valgfritt slått sammen for å danne en 5- til 7-leddet ring;

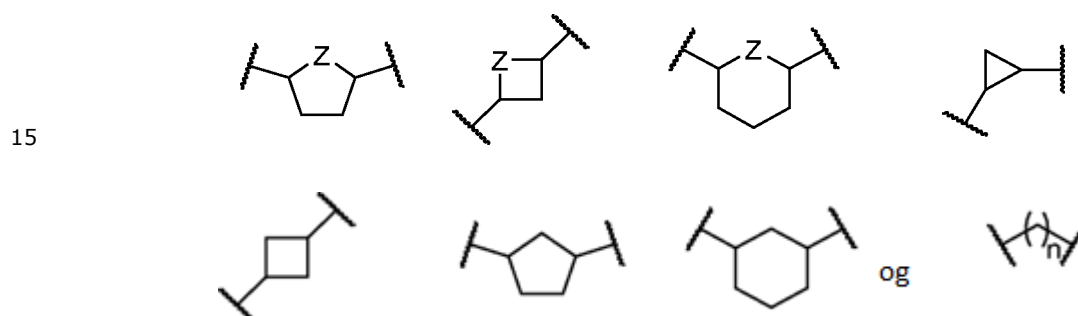
hver R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl;

- 10 hver R³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl og valgfritt substituert aryl;

R⁵ er valgt fra gruppen bestående av H og valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl;

X er valgt fra gruppen bestående av O, CH₂ og S;

A er valgt fra gruppen bestående av:

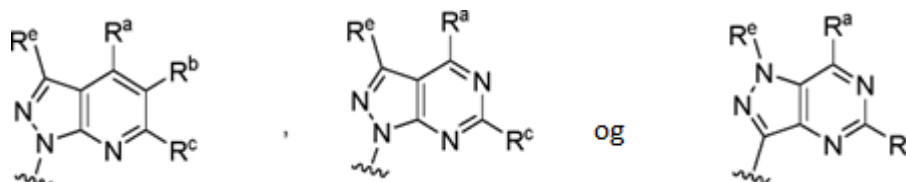


som hver er valgfritt substituert med fra 1 til 5 R⁶-substituenter, og hvor subskriptet n er et heltall fra 0 til 3;

Z er valgt fra gruppen bestående av O, CH₂, CHR⁶ og NR⁶;

hver R^6 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av OH, H, CH_3 , CN, F, valgfritt substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl og $\text{O-C(O)-C}_1\text{-C}_6$ -alkyl; og valgfritt er to R^6 -grupper på tilstøtende ringhjørner slått sammen for å danne en 5- til 6-leddet ring som har minst ett heteroatom som ringhjørne; og

- 5 Het er valgt fra gruppen bestående av:



hvor den bølgete linjen viser festepunktet til resten av forbindelsen, og hvor:

R^a er valgt fra gruppen bestående av H, NH_2 , NHR^7 , NH-C(O)R^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, SR^7 og OR^7 ;

- 10 R^b er valgt fra gruppen bestående av H, halogen, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH og OR^7 ;

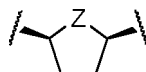
R^c er valgt fra gruppen bestående av H, halogen, halogenalkyl, NH_2 , NHR^7 , NR^7R^7 , R^7 , OH, OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $-\text{X}^1\text{-NH}_2$, $-\text{X}^1\text{-NHR}^7$, $-\text{X}^1\text{-NR}^7\text{R}^7$, $-\text{X}^1\text{-OH}$, $-\text{X}^1\text{-OR}^7$, $-\text{X}^1\text{-SR}^7$ og $-\text{X}^1\text{-SO}_2\text{R}^7$;

R^e er valgt fra gruppen bestående av H, halogen og valgfritt substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;

- 15 hver X^1 er $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylen; og

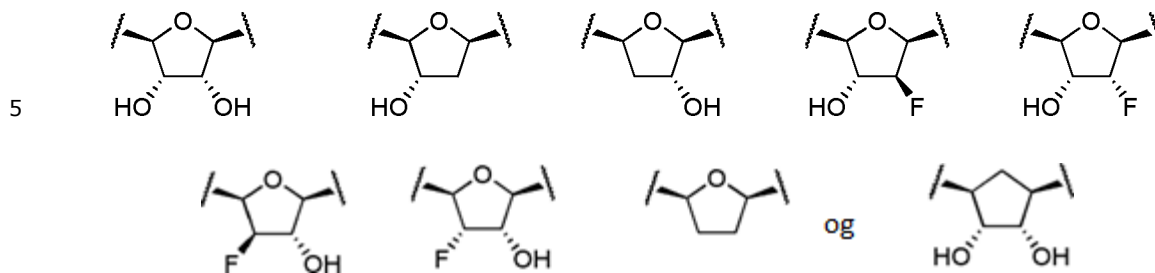
- hver R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av valgfritt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkyl, valgfritt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkenyl, valgfritt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alkynyl, valgfritt substituert $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cykloalkyl, valgfritt substituert $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cykloalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, valgfritt substituert 4- til 7-leddet cykloheteroalkyl, valgfritt substituert 4- til 7-leddet cykloheteroalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, valgfritt substituert aryl, valgfritt substituert aryl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, valgfritt substituert aryl- $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenyl, valgfritt substituert aryl- $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkynyl, valgfritt substituert heteroaryl, valgfritt substituert heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, valgfritt substituert heteroaryl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkenyl, valgfritt substituert heteroaryl- $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkynyl, og valgfritt er to R^7 -grupper som er festet på et nitrogenatom, slått sammen for å danne en 4- til 7-leddet heterocyklisk ring, valgfritt kondensert med en arylring.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor A er:



som er valgfritt substituert med fra 1 til 5 R⁶;

valgfritt hvor A er valgt fra gruppen bestående av:

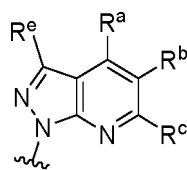


3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R⁵ er H, X er O, og hver R¹ er H.

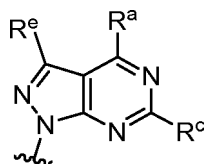
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R⁵ er H, X er O, hver R¹ er H, R^e er H, og R^a er valgt fra gruppen bestående av NH₂, NHR⁷ og N(R⁷)₂.

- 10 5. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R⁵ er H, X er O, hver R¹ er H, R^e er H, R^c er noe annet enn H, og R^a er NHR⁷.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor HET er



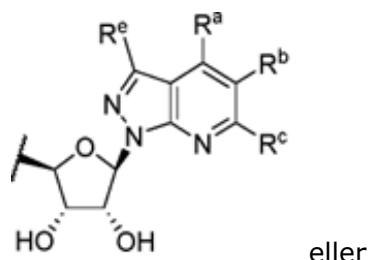
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor HET er



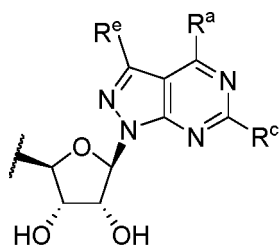
15

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor Het-A- er

4



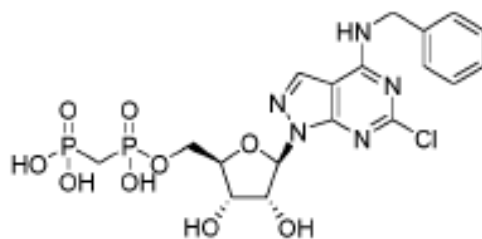
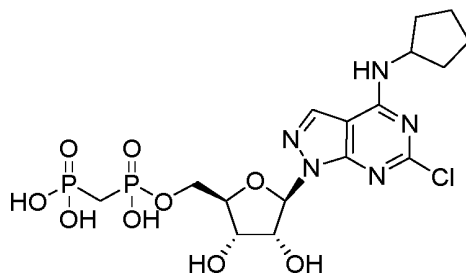
eller



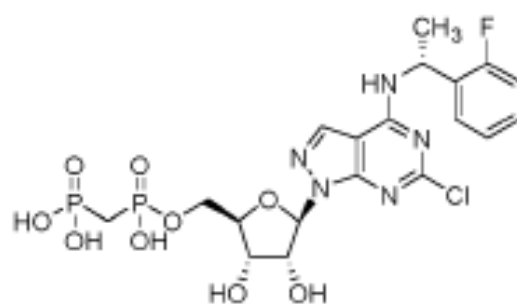
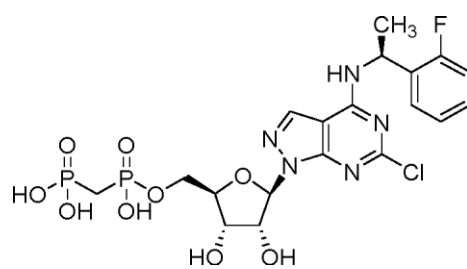
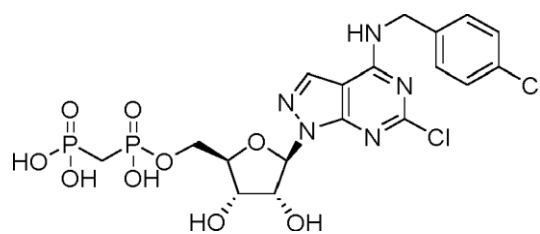
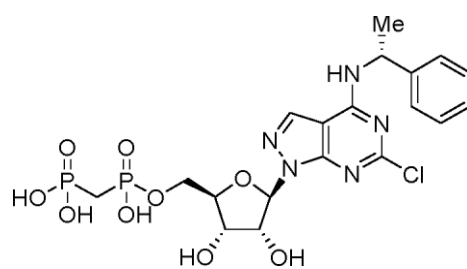
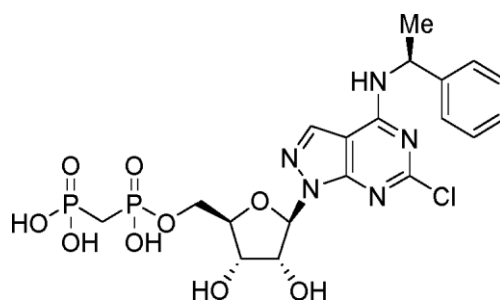
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller 8, hvor R^c er halogen.

5 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller 8, hvor R^a er NHR^7 .

11. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

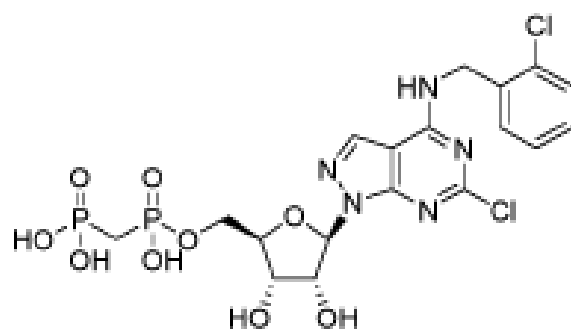
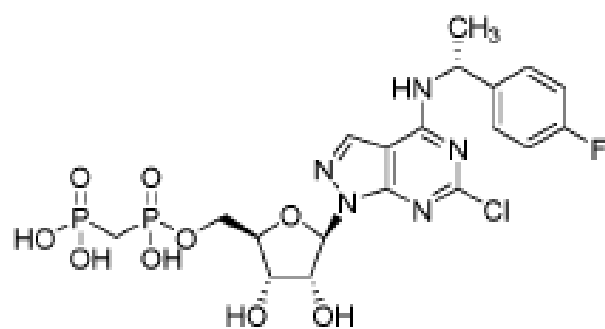
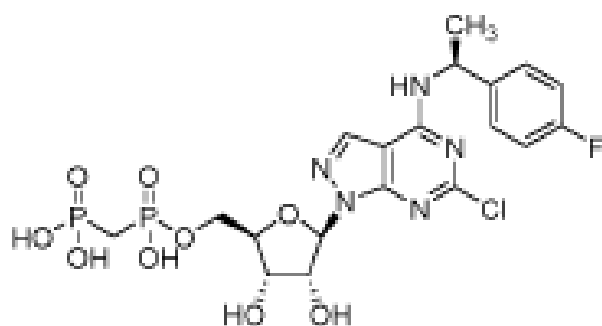
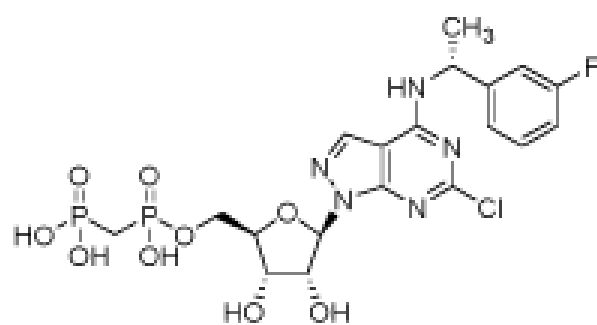
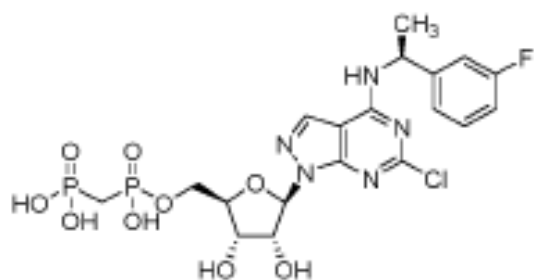


5

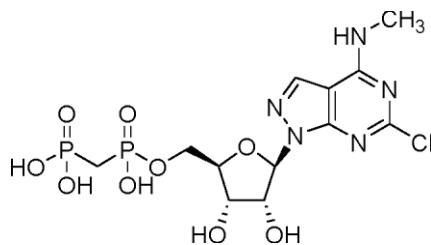
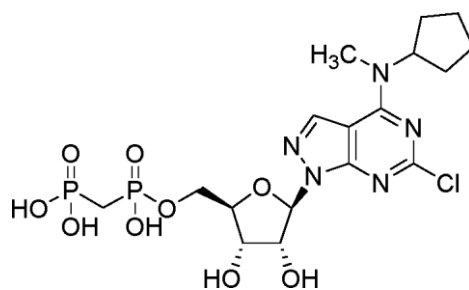
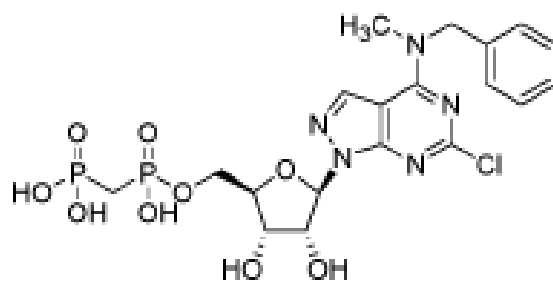
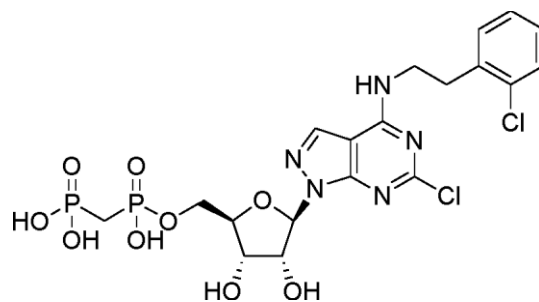
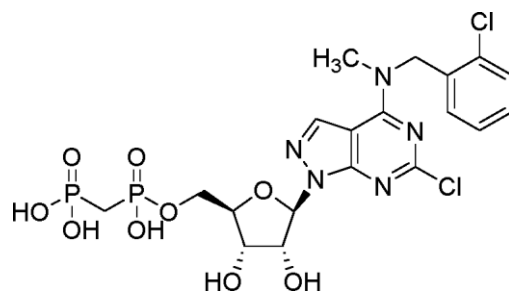


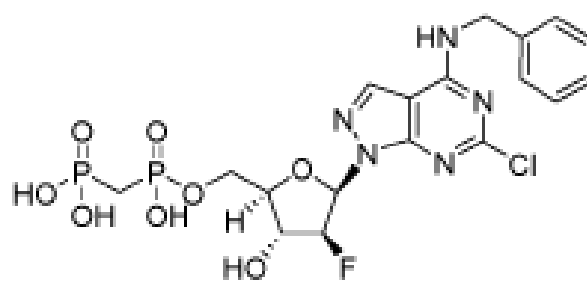
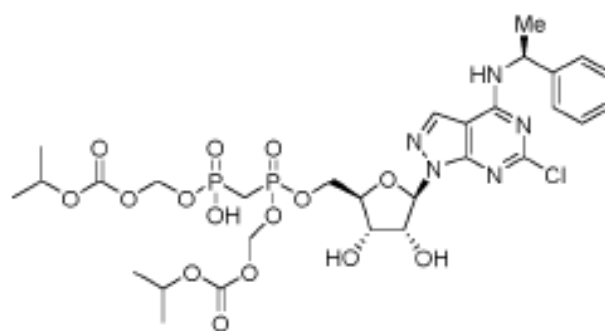
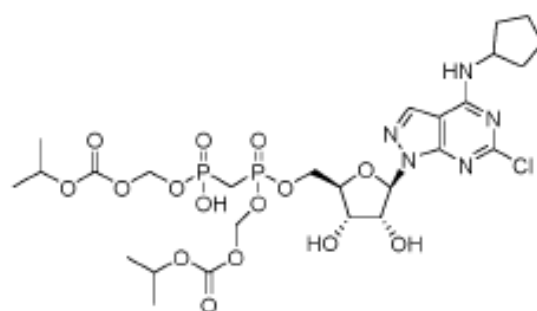
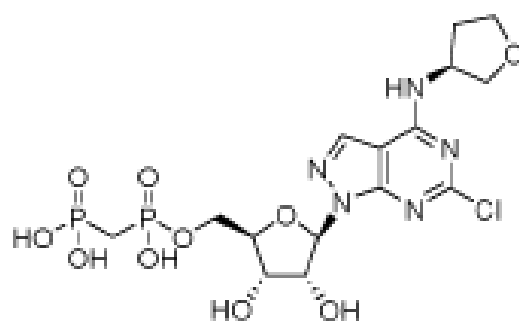
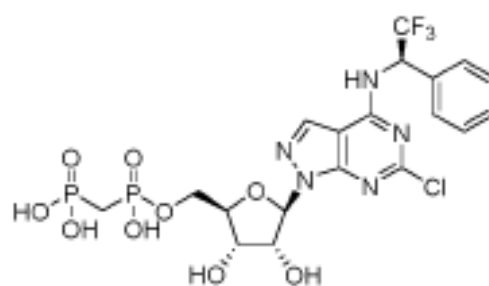
5

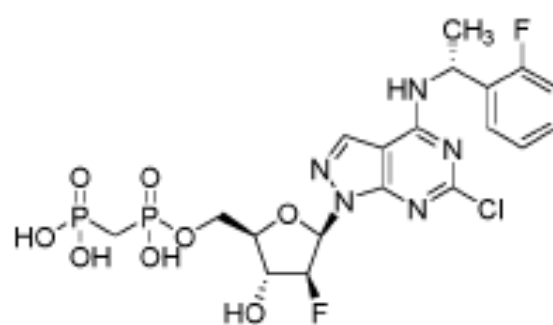
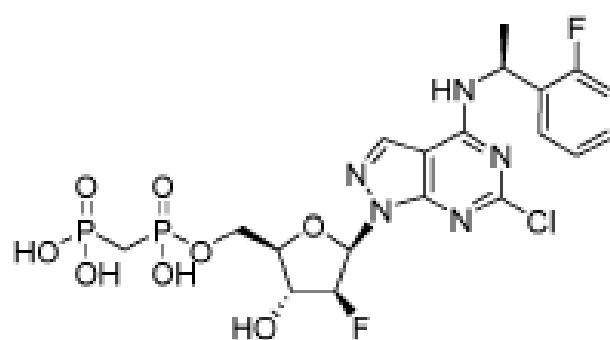
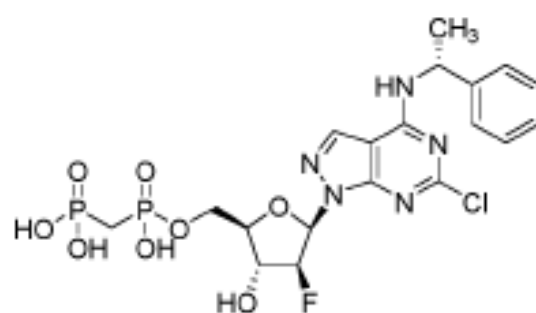
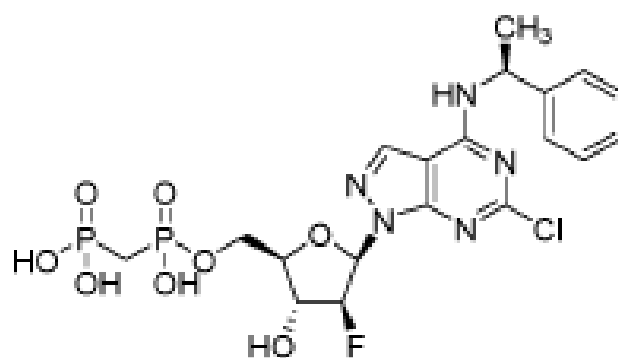
6

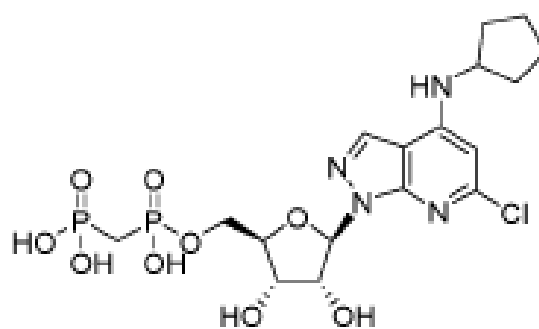
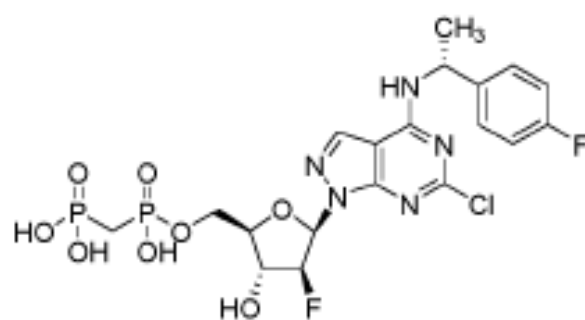
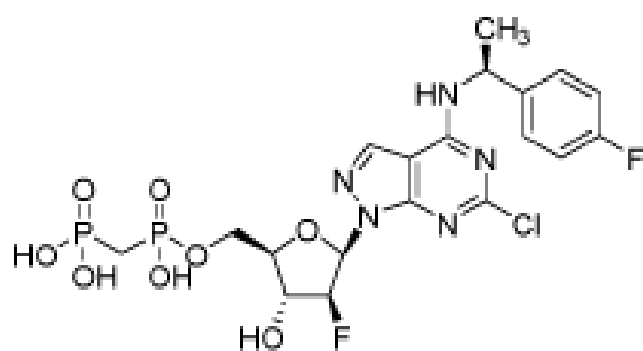
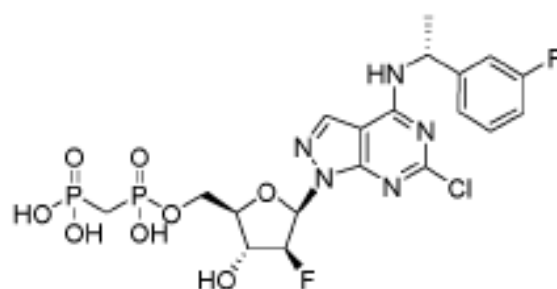
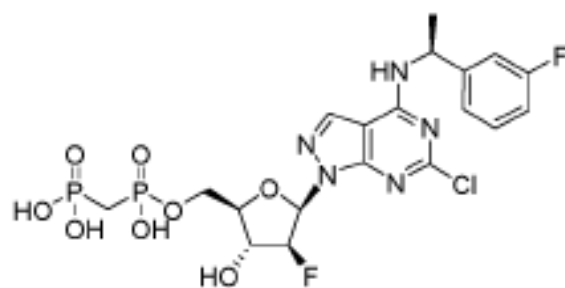


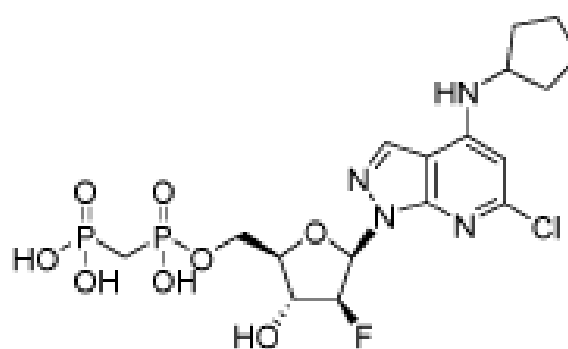
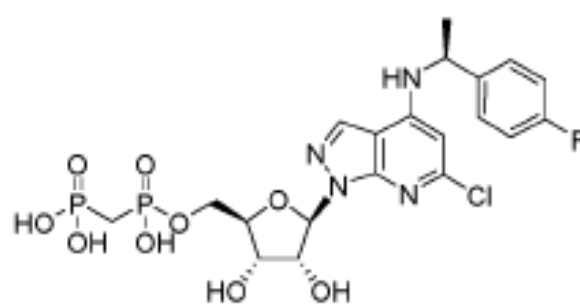
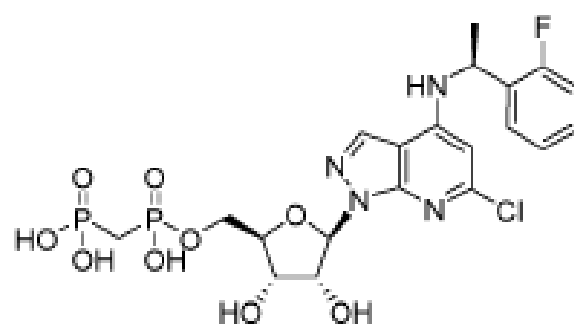
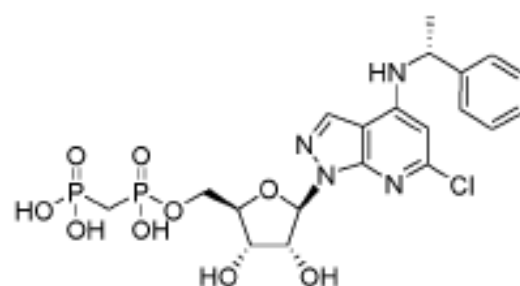
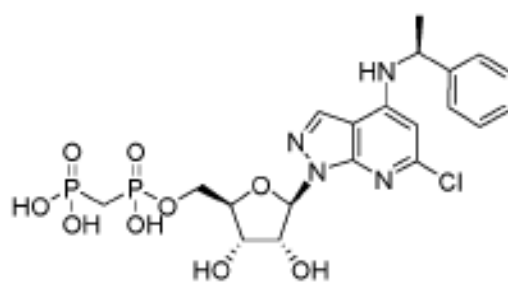
5

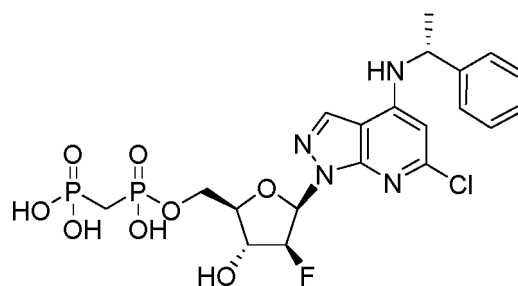
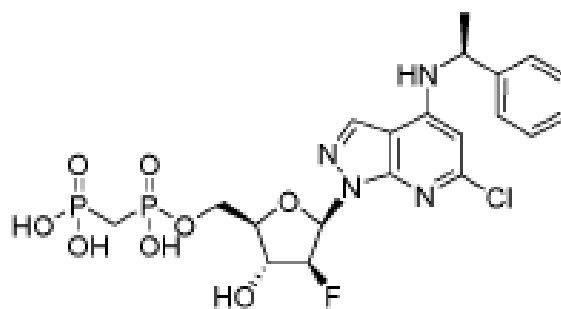




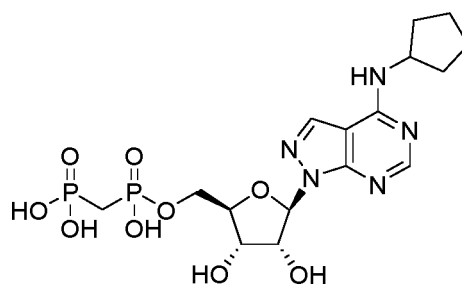






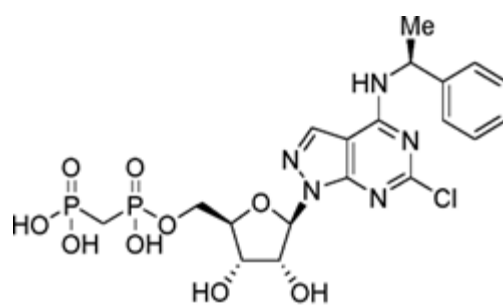


og



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

12. Forbindelse ifølge krav 1 som er



eller



5 13. Forbindelse ifølge krav 1, som er



14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av en sykdom, forstyrrelse eller tilstand, mediert i det minste delvis av CD73; valgfritt hvor:

- 5 forbindelsen administreres i en mengde som er virksom for å reversere eller stanse progresjonen av CD73-mediert immunosuppresjon.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvor nevnte sykdom, forstyrrelse eller tilstand er:

A: kreft,

- 10 for eksempel hvor nevnte kreft er en kreftsykdom i prostata, tykktarm, endetarm, bukspyttkjertel, livmorhals, mage, endometrium, hjerne, lever, blære, eggstokk, testikkel, hode, hals, hud (inkludert melanom og basalkarsinom), mesothelial slimhinne, hvite blodlegemer (inkludert lymfom og leukemi), spiserør, bryst, muskel, bindevev, lunge (inkludert småcellet lungekarsinom og ikke-småcellet
- 15 karsinom), binyre, skjoldbruskkjertel, nyre eller ben; eller er glioblastom, mesothelioma, nyrecellekarsinom, gastrisk karsinom, sarkom (inkludert Kaposi sarkom), koriokarsinom, kutant basocellulært karsinom eller testikkelseminom; eller

- hvor nevnte kreft er valgt fra gruppen bestående av melanom, tykktarmkreft, kreft
- 20 i bukspyttkjertelen, brystkreft, prostatakreft, lungekreft, leukemi, hjernesvulst, lymfom, ovariekreft og Kaposi sarkom; eller

- B:** en immunrelatert sykdom, forstyrrelse eller tilstand valgt fra gruppen bestående av revmatoid artritt, nyresvikt, lupus, astma, psoriasis, kolitt, pankreatitt, allergier, fibrose, anemi fibromyalgi, Alzheimers sykdom, kongestiv hjertesvikt, slag,
- 25 aortaklaffstenose, arteriosklerose, osteoporose, Parkinsons sykdom, infeksjoner, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, allergisk kontaktdermatitt og andre eksemer, systemisk sklerose og multippel sklerose.

17. Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, og
- 30 minst ett ytterligere terapeutisk middel; valgfritt hvor det minst ene ytterligere terapeutiske middel er:

- (i) et kjemoterapeutisk middel, et immun- og/eller betennelsesmodulerende middel, et middel mot hyperkolesterolemi eller et infeksjonshemmende middel; eller
 - (ii) en immunkontrollpunkthemmer.
- 5 18. Sett omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, og minst ett ytterligere terapeutisk middel; valgfritt hvor
- (i) det minst ene ytterligere terapeutiske middel er et kjemoterapeutisk middel, et immun- og/eller betennelsesmodulerende middel, et middel mot
 - 10 hyperkolesterolemi eller et infeksjonshemmende middel; eller
 - (ii) det minst ene ytterligere terapeutiske middel er en immunkontrollpunkt-hemmer.
- 15 19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av kreft i et individ, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere til individet en virksom mengde av forbindelsen og en immunkontrollpunkthemmer; valgfritt:
- (i) hvor nevnte administrasjon skjer før, samtidig med eller etter strålebehandling; og/eller
 - 20 (ii) hvor forbindelsen og nevnte immunkontrollpunkthemmer administreres kombinert; eller
 - (iii) hvor forbindelsen og nevnte immunkontrollpunkthemmer administreres sekvensielt; eller
 - (iv) hvor forbindelsen administreres etter nevnte immunkontrollpunkthemmer;
 - 25 eller
 - (v) hvor forbindelsen administreres før nevnte immunkontrollpunkthemmer.

20. Kombinasjon, sett eller forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17, 18 eller 19, hvor nevnte immunkontrollpunktthemmer:

- a) hemmer PD-1, PD-L1 eller CTLA-4; eller
- b) er valgt fra gruppen bestående av ipilimumab, nivolumab og lambrolizumab.