



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3440076 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 31/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.01
(86)	European Application Nr.	17716312.8
(86)	European Filing Date	2017.04.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.13
(30)	Priority	2016.04.07, US, 201662319358 P 2017.02.21, US, 201762461301 P 2017.02.22, US, 201762461975 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
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS, Storbritannia
(72)	Inventor	CHARNLEY, Adam Kenneth, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA DARCY, Michael G., 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, USA DODSON, Jason W., 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, USA DONG, Xiaoyang, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA HUGHES, Terry V., 1705 Glenn Lane, Blue Bell, PA 19422, USA KANG, Jianxing, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA LEISTER, Lara Kathryn, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA LIAN, Yiqian, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA LI, Yue, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, USA MEHLMANN, John F., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA NEVINS, Neysa, 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA RAMANJULU, Joshi M., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA ROMANO, Joseph J., 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA WANG, Gren Z., 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA YE, Guosen, 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA ZHANG, Daohua, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	HETEROCYCLIC AMIDES USEFUL AS PROTEIN MODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/091446 WO-A2-2012/083053 WO-A1-2015/185565

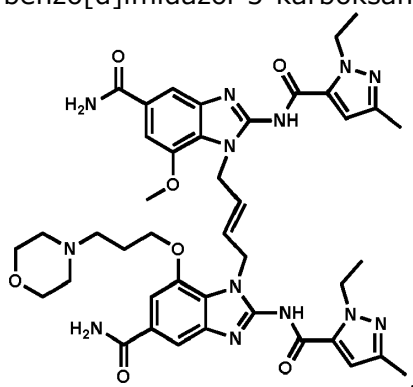
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3440076

1

Patentkrav

1. Forbindelse som er (*E*)-1-(4-(5-karbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-metoksy-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid som har strukturen



eller en tautomer derav

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

eller et hydrat derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av (*E*)-1-(4-(5-karbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-metoksy-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid eller en tautomer derav.

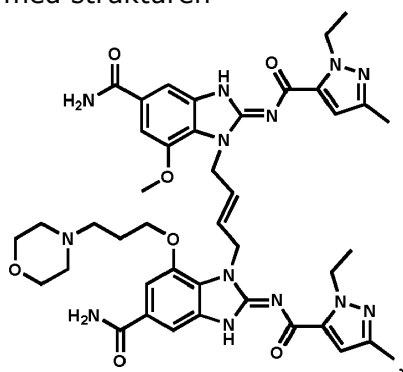
3. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (*E*)-1-(4-(5-karbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-metoksy-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid eller en tautomer derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-

EP3440076

2

karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid med strukturen



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

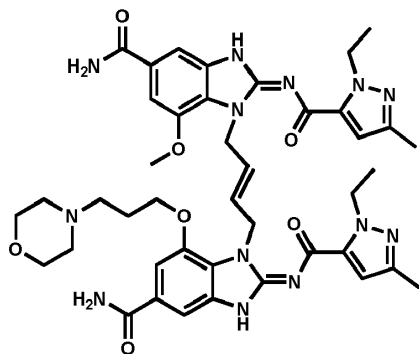
10 **5.** Forbindelsen ifølge krav 4, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid.

15 **6.** Forbindelsen ifølge krav 4, som er (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid.

20 **7.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid med strukturen

EP3440076

3



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
eller et hydrat derav.

5

8. Forbindelsen ifølge krav 7, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid.

10

9. Forbindelsen ifølge krav 7, som er (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-karbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-(3-morfolinopropoksy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karbonyl)imino)-7-metoksy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid.

15

10. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (E)-1-(4-(5-karbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-(3-morfolinopropoksy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamido)-7-metoksy-1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamid-tris-hydroklorid eller en tautomer derav.

20

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

25

EP3440076

4

12. Forbindelse, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i terapi.

5 **13.** Forbindelse, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i behandling av en STING-mediert sykdom.

10 **14.** Forbindelsen, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav for anvendelse som definert i krav 13, hvori sykdommen er kreft.

15. Forbindelsen, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav for anvendelse som definert i krav 13, hvori sykdommen er en fast tumor.

15 **16.** Forbindelsen, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav for anvendelse som definert i krav 14, hvori kreften er akutt myeloid leukemi (AML).

20 **17.** Kombinasjon omfattende en forbindelse, en tautomer derav, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 og en immunmodulator.

25 **18.** Kombinasjonen som definert i krav 17, hvori immunmodulatoren er et anti-PD-L1-middel.

19. Kombinasjonen som definert i krav 17, hvori immunmodulatoren er en PD-1-antagonist.

30 **20.** Kombinasjonen som definert i krav 19, hvori PD-1-antagonisten er et anti-PD-1-antistoff som er pembrolizumab.