



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3458053 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/428 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**C07D 277/82 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2022.04.04

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.12.08

(86) European Application Nr. 17800310.9

(86) European Filing Date 2017.05.19

(87) The European Application's Publication Date 2019.03.27

(30) Priority 2016.05.20, US, 201662339433 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 Biohaven Therapeutics Ltd., 215 Church Street, New Haven, CT 06510, USA

(72) Inventor CORIC, Vladimir, 234 Church Street Suite 301, New Haven Connecticut 06520, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

---

(54) Title **USE OF RILUZOLE, RILUZOLE PRODRUGS OR RILUZOLE ANALOGS WITH IMMUNOTHERAPIES TO TREAT CANCERS**

(56) References Cited:

US-A1- 2015 148 329  
US-A1- 2015 045 401  
WO-A1-2016/140879  
WO-A1-2016/073759  
PREUSSER, M ET AL.: 'Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma' NATURE REVIEWS NEUROLOGY vol. 11, no. ISSUE, September 2015, pages 1 - 22, XP055438601  
C. L. SPEYER ET. AL.: "Riluzole mediates anti-tumor properties in breast cancer cells independent of metabotropic glutamate receptor-1.", BREAST CANCER RES. TREAT., vol. 157, 4 May 2016 (2016-05-04), pages 217-228, XP035902467, DOI: 10.1007/s10549-016-3816-x

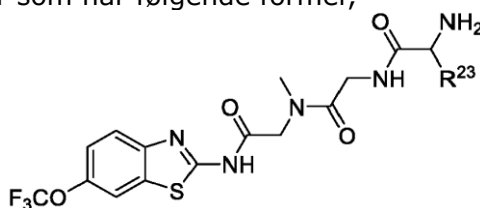
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP3458053

1

**Patentkrav**

5 **1.** Riluzol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, anomer, enantiomer, hydrat eller prodrug derav og en sjekkpunktinhibitor for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos en pasient, hvori prodrugs av riluzol er forbindelser som har følgende formel;



eller en enantiomer, diastereomer, hydrat, solvat, farmasøytisk akseptabelt salt eller kompleks derav;

10 hvori  $R^{23}$  er valgt fra gruppen som består av H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CCH$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ (sykloheksyl),  $CH_2$ (4-OH-Ph),  $(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ ,  $CH_2$ (3-indol),  $CH_2$ (5-imidazol),  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CONH_2$  og  $CH_2CH_2CONH_2$ .

15

**2.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomenen, enantiomenen, hydratet eller prodruset derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori riluzolet eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomenen, enantiomenen, hydratet eller prodruset derav og sjekkpunktinhibitoren administreres enten samtidig eller sekvensielt i tid.

20

**3.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomenen, enantiomenen, hydratet eller prodruset derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori sjekkpunktinhibitoren retter seg mot PD-1, PD-L1 eller CTLA-4.

25

**4.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomenen, enantiomenen, hydratet eller prodruset derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori sjekkpunktinhibitoren er valgt fra gruppen som

EP3458053

2

består av nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, PDR001, MEDI0680, atezolizumab, durvalumab og kombinasjoner derav.

5 **5.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori riluzolet eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren administreres i kombinasjon eller sekvensielt med andre standardbehandlinger mot kreft.

10

**6.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrug derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori sjekkpunktinhibitoren er en anti-PD1 eller anti-PD-L1 og den behandlede kreften er glioblastom.

15

**7.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori sjekkpunktinhibitoren er en anti-PD1 eller anti-PD-L1 og kreften som behandles er melanom.

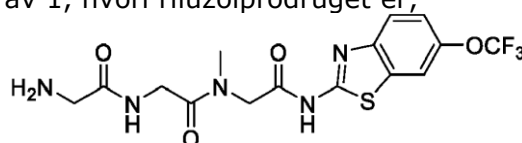
20

**8.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori riluzolet eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren er i stand til å tilveiebringe et museoverlevelsesforhold på minst 2,0 på dag 60 (MSR<sub>60</sub>).

25

**9.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomeren, enantiomeren, hydratatet eller prodrugget derav og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 1, hvori riluzolprodrugget er;

30

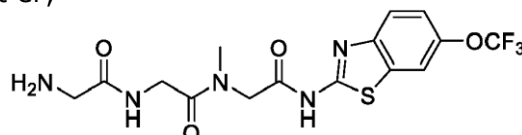


EP3458053

3

eller et hydrat, solvat, farmasøytisk akseptabelt salt eller kompleks deriv.

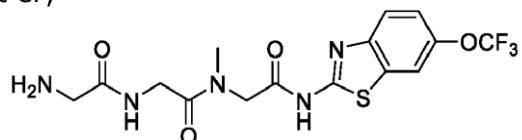
**10.** Riluzolproduktet og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 9, hvori riluzolproduktet er;



5

eller et hydrat, solvat, farmasøytisk akseptabelt salt eller kompleks deriv.

**11.** Riluzolproduktet og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge krav 10, hvori riluzolproduktet er;



10

**12.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomerer, enantiomerer, hydratet eller produktet deriv og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori sjekkpunktinhibitoren er nivolumab eller pembrolizumab.

15

**13.** Riluzol eller det farmasøytisk akseptable saltet, solvatet, anomerer, enantiomerer, hydratet eller produktet deriv og sjekkpunktinhibitoren for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og 8 til 12, hvori kreften er glioblastom eller melanom.

20