



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464309 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 19/173 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07H 19/207 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.10
(86)	European Application Nr.	17728596.2
(86)	European Filing Date	2017.05.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.06.01, GB, 201609601
(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 ; MD
(73)	Proprietor	NuCana plc, 3 Lochside Way, Edinburgh EH12 9DT, Storbritannia
(72)	Inventor	GRIFFITH, Hugh, c/o NuCana plc3 Lochside Way, Edinburgh EH12 9DT, Storbritannia SERPI, Michaela, c/o School of Pharmacy & Pharmaceutical SciencesCardiff UniversityRedwood BuildingKing Edward VII Avenue, CardiffSouth Glamorgan CF10 3NB, Storbritannia SLUSARCZYK, Magdalena, c/o School of Pharmacy & Pharmaceutical SciencesCardiff UniversityRedwood BuildingKing Edward VII Avenue, CardiffSouth Glamorgan CF10 3NB, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PHOSPHORAMIDATE NUCLEOSIDE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/083830 WO-A2-2015/181624 WO-A1-2006/100439

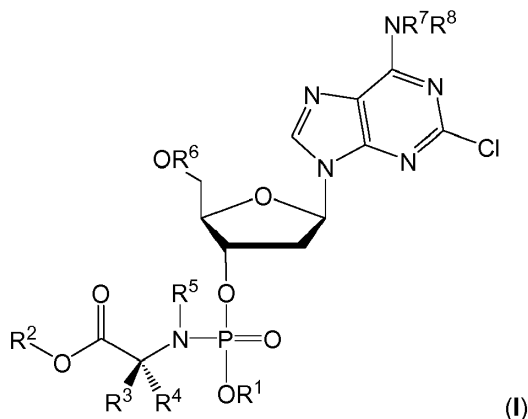
JOHAN VANDE VOORDE ET AL: "The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes", *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY*, vol. 82, no. 5, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 441-452, XP055023644, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.024 cited in the application

Jingyu Zhang ET AL: "Design, synthesis and anti-influenza virus activities of terminal modified antisense oligonucleotides", *Tetrahedron Letters*, vol. 55, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 94-97, XP055621298, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.10.129

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 av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



R^1 er aryl;

5 R^2 er valgt fra C_1 - C_{24} -alkyl, C_3 - C_{24} -alkenyl, C_3 - C_{24} -alkynyl, C_0 - C_4 -alkylen- C_3 - C_7 -sykloalkyl eller C_0 - C_4 -alkylen-aryl;

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_3 -alkylen- R^9 ; eller hvori R^3 og R^4 sammen med atomet som de er festet til danner en 3- til 6-leddet sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe;

10 R^5 og R^7 er hver uavhengig valgt fra H og C_1 - C_4 -alkyl;

R^6 er uavhengig valgt fra H og $C(O)R^{10}$;

R^8 er uavhengig valgt fra H, $C(O)OR^{10}$ og $C(O)R^{10}$;

R^9 er uavhengig valgt fra aryl (f.eks. fenyl), imidazol, indol, SR^a , OR^a , CO_2R^a , $CO_2NR^aR^a$, NR^aR^b og $NH(=NH)NH_2$;

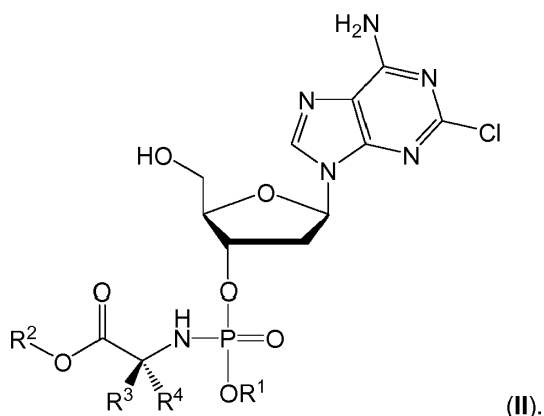
15 R^{10} er uavhengig ved hver forekomst valgt fra C_1 - C_{24} -alkyl, C_3 - C_{24} -alkenyl, C_3 - C_{24} -alkynyl, C_0 - C_4 -alkylen- C_3 - C_7 -sykloalkyl eller C_0 - C_4 -alkylen-aryl;

hvori en hvilken som helst arylgruppe er fenyl, naftyl eller tetrahydronaftyl, og hvori en hvilken som helst fenyl-, alkyl-, alkyn-, alken-, alkylen-, sykloalkyl-, naftyl- eller tetrahydronaftylgruppe eventuelt er substituert med 1 til 4 substituenten valgt fra: halogen, nitro, cyano, NR^aR^a , $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aCONR^aR^a$, $NR^aCO_2R^a$, OR^a ; SR^a , SOR^a , SO_3R^a , SO_2R^a , $SO_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, $CR^aR^aNR^aR^a$, C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl og C_1 - C_4 -halogenalkyl;

hvori R^a er uavhengig ved hver forekomst valgt fra: H og C_1 - C_4 -alkyl; og R^b er uavhengig ved hver forekomst valgt fra: H og C_1 - C_4 -alkyl, $C(O)$ - C_1 - C_4 -alkyl, $S(O)_2$ - C_1 - C_4 -alkyl.

25

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen av formel (I) er en forbindelse av formel (II):



3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori R^1 er fenyl; eventuelt hvori R^1 er usubstituert fenyl.

5

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori R^1 er 1-naftyl; eventuelt hvori R^1 er usubstituert 1-naftyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^2 er C_4 - C_8 -alkyl; eventuelt hvori R^2 er valgt fra iso-butyl, tert-butyl, n-butyl, n-pentyl, $CH_2C(Me)_3$ eller n-heksyl.

10

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori C_5 - C_7 -sykloalkyl; eventuelt hvori R^2 er usubstituert sykloheksyl.

15

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^2 er CHR^{11} -fenyl; hvori R^{11} er valgt fra H og C_1 - C_4 -alkyl; eventuelt hvori R^2 er usubstituert benzyl.

20

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori én av R^3 og R^4 er H og den andre er valgt fra: H, Me, isopropyl, isobutyl og benzyl eventuelt hvori R^4 er H og R^3 er valgt fra: H, Me, isopropyl, isobutyl og benzyl; videre eventuelt hvori R^4 er H og R^3 er Me.

9. Forbindelsen av formel (I) ifølge krav 1 valgt fra:

2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(etoksy-L-alaninyl)]-fosfat,

25

2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(tert-butoksy-L-alaninyl)]-fosfat,

2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-D-alaninyl)]-fosfat,

2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-glycinyl)]-fosfat,

- 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-L-leuciny)]-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[1-naftyl-(2,2-dimetylpropoksy-L-alaniny)]fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[1-naftyl-(pentoksy-L-leuciny)]-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[1-naftyl-(sykloheksoksy-L-alaniny)]-fosfat,
 5 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(sykloheksoksy-L-alaniny)]-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(2,2-dimetylpropoksy-L-alaniny)]-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(etoksy-2,2-dimetylglyciny)]-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-L-fenylalaniny)]fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[1-naftyl-(benzoksy-L-fenylaniny)]fosfat,
 10 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-L-valiny)]fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(iso-propoksy-L-alaniny)]fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(2-butoksy-L-alaniny)]fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-((S)-1-fenyletoksy-L-alaniny)-fosfat,
 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[1-naftyl-(benzoksy-L-alaniny)]fosfat og
 15 2-klor-2'-deoksyadenosin-3'-[fenyl-(benzoksy-L-alaniny)]-fosfat.

- 10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for medisinsk anvendelse.
- 11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandling av
 20 kreft.
- 12.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av leukemi, multippelt myelom, lungekreft, leverkreft, brystkreft, hode- og halskreft, nevroblastom, kreft i skjoldbruskkjertelen, hudkreft, oralt plateepitelkarsinom, urinblærekreft,
 25 Leydigs celletumor, tykktarmskreft, kolorektalkreft og gynekologisk kreft.
- 13.** Forbindelse for anvendelse følge krav 11 eller krav 12, hvori pasienten har mykoplasma-infiserte celler.
- 14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandling av
 30 kreft ved å målrette kreftstamceller.
- 15.** Farmasøytisk formulering omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.