



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3510034 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.22
(86)	European Application Nr.	18707612.0
(86)	European Filing Date	2018.02.16
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.17
(30)	Priority	2017.02.17, US, 201762460677 P 2017.04.27, US, 201762490881 P 2017.10.18, US, 201762573991 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
(73)	Proprietor	Innate Tumor Immunity, Inc., Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(72)	Inventor	GLICK, Gary, 1663 Snowberry Ridge Road, Ann Arbor, MI 48103, USA GHOSH, Shomir, 134 Sewall Anebue, Unit 3, Brookline, MA 02446, USA ROUSH, William R., 250 Beach Road Apt. 207, Tequesta, FL 33469, USA OLHAVA, Edward James, 11 Scarsdale Road, Newton, MA 02460, USA O'MALLEY, Daniel, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

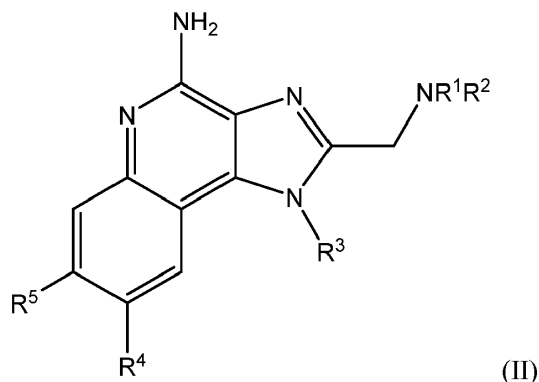
(54) Title **SUBSTITUTED IMIDAZO-QUINOLINES AS NLRP3 MODULATORS**

(56) References
Cited: EP-A1- 2 674 170
 WO-A1-2013/033345
 WO-A1-2017/184746
 WO-A1-2010/088924
 WO-A2-2005/123079

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 forbindelse med formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^1 er uafhængig usubstitueret C_{1-6} alkyl, eller $C(=O)R^a$;

R^2 er uafhængig H eller usubstitueret C_{1-6} alkyl;

R^3 er:

(i) H;

(ii) usubstitueret C_{1-2} alkyl;

(iii) $X-R^8$, hvor X er en uforgrenet C_{1-6} alkyl, og R^8 er -OH, C_{1-4} alkoksy, $-C_{1-4}$ haloalkoksy, CO_2R^a , eller $-CONR^cR^d$;

(iv) $(C_{1-3} \text{ alkyl})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, hvor aryl eventuelt er substitueret med fra 1-3 substituent uafhængig valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoksy, og C_{1-4} haloalkoksy; eller

(v) $(C_{1-3} \text{ alkyl})\text{heteroaryl}$ inkludert fra 5 til 6 ringatomer, hvor fra 1 til 4 ringatomer er hver uafhængig valgt fra N, $N(R^e)$, O og S, og hvor heteroaryl eventuelt er substitueret med fra 1 til 3 substituent uafhængig valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoksy, og C_{1-4} haloalkoksy;

R^4 og R^5 er hver uafhængig valgt fra:

(i) H;

(ii) halo;

(iii) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})-C_{3-10}$ sykloalkyl, hvor sykloalkyl eventuelt er substitueret med fra 1 til 4 uafhængig valgt R^f ;

(iv) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})$ -heterosyklyl inkludert fra 3 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 3 ringatomer er hver uafhængig valgt fra: $N(R^e)$, O og S, hvor heterosyklyl er eventuelt substitueret med fra 1 til 4 R^f ;

(v) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})-(C_{6-10} \text{ aryl})$ eventuelt substitueret med fra 1 til 4 R^g ;

(vi) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})$ -heteroaryl inkludert fra 5 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 4 ringatomer er hver uafhængig valgt fra: N, NH, O og S, hvor heteroaryl er eventuelt substitueret med fra 1 til 3 R^g ;

(vii) C_{1-6} alkyl eventuelt substitueret med fra 1-2 uafhængig valgt R^h ; og

(viii) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})-C_{4-10}$ sykloalkenyl, hvor sykloalkenyl er eventuelt substitueret med fra 1 til 2 R^f ;

R^a er:

(i) C_{1-6} alkyl eventuelt substitueret med fra 1 til 2 R^h ; eller

(ii) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})-C_{3-10}$ sykloalkyl, hvor sykloalkyl er eventuelt substitueret med fra 1 til 2 R^f ;

(iii) $-(C_{1-3} \text{ alkylen})$ -heterosyklyl inkludert fra 3 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 3 ringatomer er hver uafhængig valgt fra $N(R^e)$, O og S, hvor heterosyklyl er eventuelt substitueret med fra 1 til 4 uafhængig valgt R^f ;

(iv) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})$ -fenyl eventuelt substitueret med fra 1 til 4 uafhængig valgt R^g ; eller

(v) $-(C_{0-3} \text{ alkylen})$ -heteroaryl inkludert fra 5 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 4 ringatomer er hver uafhængig valgt fra N, $N(R^e)$, O og S, hvor heteroaryl er eventuelt substitueret med fra 1 til 3 uafhængig valgt R^g ;

hver forekomst av R^c og R^d er uafhængig H eller C_{1-4} alkyl;

hver forekomst av R^e er uafhængig H eller C_{1-4} alkyl;

hver forekomst av R^f er uafhængig C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, -OH, F, Cl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} haloalkoksy, cyano eller fenyl eventuelt substitueret med fra 1 til 4 R^g ;

hver forekomst av R^g er uavhengig halo, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoksy, eller C_{1-4} haloalkoksy; og

hver forekomst av R^h er uavhengig -OH, F, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} haloalkoksy, eller cyano.

5

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^3 er H, usubstituert C_{1-2} alkyl, eller $X-R^8$, hvor X er en uforgrenet C_{2-6} alkyl, og R^8 er CO_2R^a , eller $-CONR^cR^d$;

R^4 er uavhengig H eller halo;

10

R^5 er uavhengig valgt fra:

(i) H;

(ii) halo;

(iii) $-(C_{0-3} \text{ alkyl})-C_{3-10}$ sykloalkyl, hvor sykloalkyl er eventuelt substituert med fra 1 til 4 uavhengig valgt R^f ;

15

(iv) $-(C_{0-3} \text{ alkyl})$ -heterosyklyl inkludert fra 3 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 3 ringatomer er hver uavhengig valgt fra: N(R^e), O og S, hvor heterosyklyl er eventuelt substituert med fra 1 til 4 R^f ;

(v) $-(C_{0-3} \text{ alkyl})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$ eventuelt substituert med fra 1 til 4 R^g ;

20

(vi) $-(C_{0-3} \text{ alkyl})$ -heteroaryl inkludert fra 5 til 10 ringatomer, hvor fra 1 til 4 ringatomer er hver uavhengig valgt fra: N, NH, O og S, hvor heteroaryl er eventuelt substituert med fra 1 til 3 R^g ;

(vii) C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med fra 1-2 uavhengig valgt R^h ; og

(viii) $-(C_{0-3} \text{ alkyl})-C_{4-10}$ sykloalkenyl, hvor sykloalkenyl er eventuelt substituert med fra 1 til 2 R^f .

25

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^2 er uafhængig H eller usubstitueret C_{1-3} alkyl;

R^3 er H, usubstitueret C_{1-2} alkyl, eller $X-R^8$, hvor X er en uforgrenet C_{2-4} alkyl, og R^8 er CO_2R^a , eller $-CONR^cR^d$;

R^5 er uafhængig valgt fra:

5 (i) C_{3-6} cykloalkyl eventuelt substitueret med fra 1 til 2 uafhængig valgt R^f ;

(ii) fenyl eventuelt substitueret med fra 1 til 3 R^g ;

(iii) heteroaryl inkludert fra 5 til 6 ringatomer, hvor fra 1 til 3 ringatomer er hver uafhængig valgt fra: N, NH, O og S, hvor heteroaryl er eventuelt substitueret med fra 1 til 3 R^g ;

10 (iv) C_{1-6} alkyl eventuelt substitueret med fra 1 til 2 uafhængig valgt R^h ; og

(v) C_{5-6} sykloalkenyl eventuelt substitueret med fra 1 til 2 R^f ; og

R^a er H, C_{1-4} alkyl eventuelt substitueret med OH, C_{3-6} cykloalkyl, fenyl eller heteroaryl inkludert fra 5 til 6 ringatomer, hvor fra 1 til 4 ringatomer er hver uafhængig valgt fra N, $N(R^e)$, O og S.

15

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor:

R^2 er uafhængig H, CH_3 eller CH_2CH_3 ;

R^3 er H, CH_3 , eller $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$;

20 R^5 er uafhængig CH_3 , syklopentyl, syklopentenyl, fenyl, pyrazol-1-yl eller pyrazol-3-yl; og

R^a er H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, syklopropyl eller tiazolyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

25 R^2 er uafhængig H, CH_3 eller CH_2CH_3 ;

R^3 er H eller CH_3 ;

R^5 er uavhengig CH_3 , syklopentyl, syklopentenyl, fenyl, pyrazol-1-yl eller pyrazol-3-yl; og

R^a er CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ eller syklopropyl.

- 5 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^1 er uavhengig CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ eller $C(=O)R^a$;

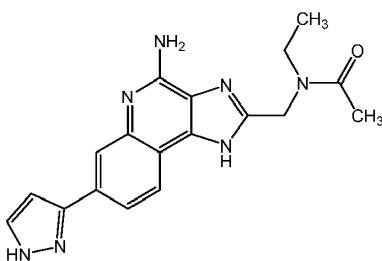
R^2 er uavhengig H, CH_3 eller CH_2CH_3 ;

R^3 er H;

- 10 R^5 er uavhengig syklopentyl, syklopentenyl, fenyl, pyrazol-1-yl eller pyrazol-3-yl; og

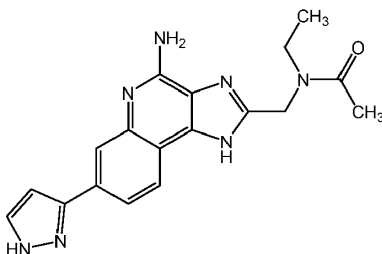
R^a er CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ eller syklopropyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

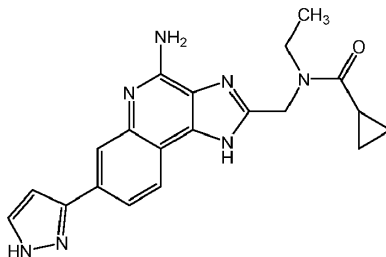


- 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

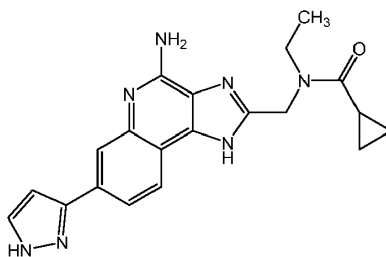


- 20 9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og et eller flere farmasøytisk akseptable ekspienser.

12. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for bruk som et medikament.

13. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for bruk i behandling av kreft hos et individ.

14. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 13, hvor kreften er valgt fra akutt myeloid leukemi, adrenokortikal karsinom, Kaposi sarkom, lymfom, anal kreft, appendiks-kreft, abnorm/rhabdoid tumor, basalcellekarsinom, galleveier kreft, blærekreft, beinkreft, hjernekreft, brystkreft, bronkial tumor, karsinoid tumor, hjertetumor, livmorhalskreft, kordom, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myeloproliferativ neoplasma, tykktarmskreft, kolorektal kreft, kraniofaryngiom, endometrial kreft, ependymom, spiserørkreft, estesioneuroblastoma, Ewing sarkom, øyekreft, kreft i egglederen, kreft i galleblæren, mage-tarmkreft, gastrointestinal strømatumor, kjønnselle tumor, hårcelle leukemi, hjerte- og halskreft, hjertekreft, leverkreft, hypofaryngeal kreft, kreft i bukspyttkjertelen, nyrekreft, laryngeal kreft, kronisk myelogen leukemi, kreft i leppe og munnhulen, lungekreft, melanoma, Merkel cellekarsinom, mesoteliom, munnkreft, oral kreft, osteosarkom, eggstokkreft,

peniskreft, svelgekraft, prostatakraft, endetarmskraft, spyttkjertelkraft, hudkraft, tynntarmskraft, bløtvev sarkom, testikkelkraft, halskraft, kraft i skjoldbruskkjertelen, kraft i urinrøret, livmorkraft, vaginal kraft og vulvakraft.

- 5 15. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 13 eller krav 14, hvor kreften er en refraktær kraft.

16. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 13, hvor kreften er valgt fra brystkraft, tykktarmskraft, endetarmskraft, kolorektal
10 kraft, kraft i bukspyttkjertelen og prostatakraft.

17. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 13-16, hvor forbindelsen eller sammensetningen administreres i kombinasjon med en eller flere ytterligere kraftbehandlinger.

- 15 18. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor den ene eller de flere ytterligere kreftterapiene omfatter kirurgi, radioterapi, kemoterapi, toksinterapi, immunterapi, kryoterapi eller genterapi, eller en kombinasjon derav.

- 20 19. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor den ytterligere kreftterapien omfatter et eller flere midler valgt fra cisplatin, carboplatin, mekloretoamin, syklofosamid, klorambucil, ifosamid, oxaliplatin, azatioprin, merkaptopurin, vincristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin, taxol, paclitaxel, docetaxel,
25 irinotecan, amsacrin, etoposid, etoposidfosfat, teniposid, actinomycin, antrasykliner, doxorubicin, daunorubicin, valrubicin, idarubicin, epirubicin, bleomycin, plicamycin, mitomycin, leoprolidin, goserelin, triptorelin, histrelin, biculatamid, flutamid, nilutamid, abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab,
30 deosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, trastuzumab, interleukin-2, indolamin 2,3-dioksygenase, IL-10, transformerende vekstfaktor- β , CD39, CD73 adenosin-CD39-CD73 og CXCR4-CXCL12.

- 35 20. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor den ytterligere kreftterapien omfatter et eller flere midler valgt fra urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, MEDI4736, avelumab, PDR001, BMS-986016, MGA271,

lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavituximab, CC-90002, bevacizumab, og MNRP1685A.

5 21. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge krav 17, hvor den ytterligere kreftterapien omfatter et eller flere midler valgt fra nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab og avelumab.

10 22. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 12-20, hvor forbindelsen administreres intratumoralt eller systemisk.