



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3551629 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.15
(86)	European Application Nr.	17879038.2
(86)	European Filing Date	2017.12.08
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.16
(30)	Priority	2016.12.08, US, 201662497949 P 2017.02.28, US, 201762465001 P 2017.08.14, US, 201762545373 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	Lixte Biotechnology, Inc., 680 E. Colorado Blvd., Suite 180, Pasadena, CA 91101, USA The U.S.A. as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services, Office of Technology Transfer National Institutes of Health 6701 Rockledge Drive, Suite 700, Bethesda, MD 20892, USA
(72)	Inventor	KOVACH, John S., 6 Tinker Lane, East Setauket, New York 11733, USA ZHUANG, Zhengping, 10411 Aubinoe Farm Drive, Bethesda, Maryland 20814, USA HO, Sze Chun Winson, c/o The United States of America as Represented by The Secretary Department of Health and Human Services Office of Technology Transfer National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard Suite 325, MSC 7660 Bethesda, Maryland 20892-7660, USA WANG, Herui, c/o The United States of America as Represented by The Secretary Department of Health and Human Services Office of Technology Transfer National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard Suite 325, MSC 7660 Bethesda, Maryland 20892-7660, USA LU, Rongze, 695 San Miguel Avenue, Sunnyvale, CA 94085, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **OXABICYCLOHEPTANES FOR MODULATION OF IMMUNE RESPONSE**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/196073, US-A1- 2015 045 373
WINSON S. HO ET AL: "Pharmacologic inhibition of protein phosphatase-2A achieves durable immune-mediated antitumor activity when combined with PD-1 blockade", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 9, no. 1, 29 May 2018 (2018-05-29), XP055705414, DOI: 10.1038/s41467-018-04425-z

PARRY ET AL.: 'CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T- Cell Activation by Distinct Mechanisms' MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY vol. 25, November 2015, pages 9543 - 9553, XP003026807

INTLEKOFER ET AL.: 'At the Bench: Preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy' JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY vol. 94, no. 1, 26 April 2013, pages 25 - 39, XP055515949

JOHANSSON ET AL.: 'Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer' WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY vol. 22, no. 43, 21 November 2016, pages 9457 - 9476, XP055515952

WINSON S. HO ET AL: "PP2A inhibition with LB100 enhances cisplatin cytotoxicity and overcomes cisplatin resistance in medulloblastoma cells", ONCOTARGET, vol. 7, no. 11, 15 March 2016 (2016-03-15) , pages 12447-12463, XP055705465, United States ISSN: 1949-2553, DOI: 10.18632/oncotarget.6970

ANDREW M. INTLEKOFER ET AL: "At the Bench: Preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 94, no. 1, 26 April 2013 (2013-04-26) , pages 25-39, XP055515949, US ISSN: 0741-5400, DOI: 10.1189/jlb.1212621

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. PP2A-inhibitor for anvendelse i en fremgangsmåte for:

(I) å behandle et individ plaget av kreft omfattende å administrere til individet en effektiv
5 mengde av PP2A-inhibitoren i kombinasjon med en effektiv mengde av en
sjekkpunkthinhibitor, hvori mengdene når de tas sammen, er effektive for å behandle
individet; eller:

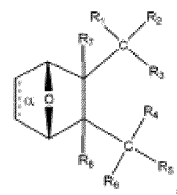
(II) å behandle et individ plaget av kreft og som mottar en sjekkpunkthinhibitor omfattende
å administrere til individet en mengde av PP2A-inhibitoren effektiv for å forbedre
10 behandling i forhold til sjekkpunkthinhibitoren alene; eller:

(III) å behandle en svulst eller kreft hos et individ omfattende å administrere til individet
en effektiv mengde av PP2A-inhibitoren i kombinasjon med en effektiv mengde av en
sjekkpunkthinhibitor, hvori mengdene når de tas sammen, er effektive for å behandle
svulsten eller kreften; eller:

(IV) å øke en T-cellerespons på kreftceller hos et individ plaget av kreft, omfattende å
administrere til individet en mengde av PP2A-inhibitoren i kombinasjon med en effektiv
mengde av en sjekkpunkthinhibitor effektiv for å øke T-celleresponsen på kreftcellene;
eller:

(V) å øke T-celleaktiveringen hos et individ plaget av kreft, omfattende å administrere til
20 individet en effektiv mengde av PP2A-inhibitoren i kombinasjon med en effektiv mengde
av en sjekkpunkthinhibitor for derved å øke T-celleaktiveringen;
hvor sjekkpunkthinhibitoren er atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab eller
tremelimumab; og

hvor PP2A-inhibitoren er en forbindelse som har strukturen:



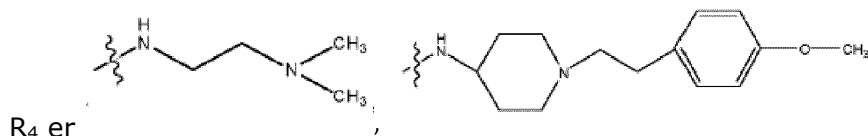
25 hvori

binding α er til stede eller fraværende;

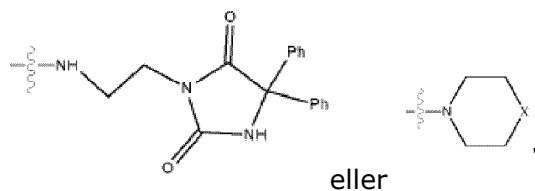
R_1 og R_2 sammen er $=O$;

R_3 er OH , O^- eller OR_9 ,

30 hvori R_9 er alkyl, alkenyl, alkynyl eller aryl;

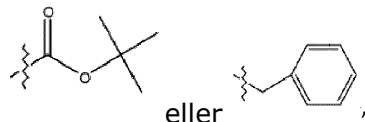


R_4 er



hvor X er O, S, NR₁₀, N⁺HR₁₀ eller N⁺R₁₀R₁₀,

hvor hver R₁₀ uavhengig er H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl,



5 R₅ og R₆ tatt sammen er =O;

R₇ og R₈ er hver H;

eller et salt, zwitterion eller ester derav.

2. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 1, hvori

10 (I) mengden av forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav og mengden av sjekkpunktinhibitoren hver administreres periodisk til individet; og/eller:

(II) mengden av forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav og mengden av sjekkpunktinhibitoren administreres samtidig, separat eller sekvensielt; og/eller:

15 (III) sjekkpunktinhibitoren administreres samtidig med, før eller etter forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav; og/eller:

(IV) mengden av sjekkpunktinhibitor og mengden av forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav når de administreres sammen er mer effektive for å behandle individet enn når hvert middel i den samme mengden administreres alene; og/eller:

20 (V) mengden av forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav og mengden av sjekkpunktinhibitoren når de tas sammen er effektive for å redusere et klinisk symptom på kreften hos individet; og/eller:

(VI) forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav forbedrer den immunterapeutiske effekten av sjekkpunktinhibitoren; og/eller:

(VII) kreften er mottakelig for behandling av en immunrespons.

25

3. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori

(I) kreften er melanom, nyrecellekarsinom, prostatakraft, urotelialt karsinom eller eggstokkreft; eller:

30 (II) forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav administreres i en dose på 0,25 mg/m², 0,5 mg/m², 0,83 mg/m², 1,25 mg/m², 1,75 mg/m², 2,33 mg/m² eller 3,1 mg/m²; eller:

(III) forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav administreres i 3 dager hver 3. uke.

4. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 3, hvori kreften er melanom eller hvori forbindelsen eller saltet, zwitterionet eller esteren derav administreres i en dose på 2,33 mg/m².

5

5. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori

(I) ipilimumabet administreres intravenøst i en dose på 0,5 mg/kg – 10 mg/kg eller mindre, eller

(II) atezolizumabet administreres intravenøst i en dose på 0,1 mg/kg – 20 mg/kg eller mindre, eller

10

(III) nivolumabet administreres intravenøst i en dose på 0,1 mg/kg – 10 mg/kg eller mindre; eller

(IV) pembrolizumabet administreres intravenøst i en dose på 1 mg/kg – 10 mg/kg eller mindre.

15

6. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 5, hvori:

ipilimumabet administreres intravenøst over 90 minutter hver 3. uke eller mindre;

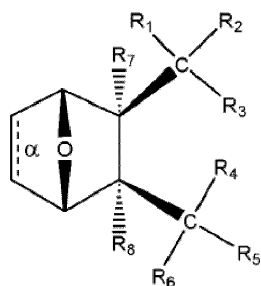
atezolizumabet administreres intravenøst over 60 minutter hver 3. uke eller mindre;

nivolumabet administreres intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller mindre; eller:

20

pembrolizumabet administreres intravenøst over 30 minutter hver 3. uke eller mindre.

7. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen har strukturen:



25

eller et salt, zwitterion eller ester derav.

8. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori

(I) binding α er til stede; eller:

(II) binding α er fraværende.

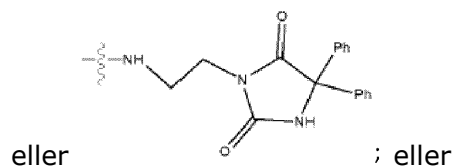
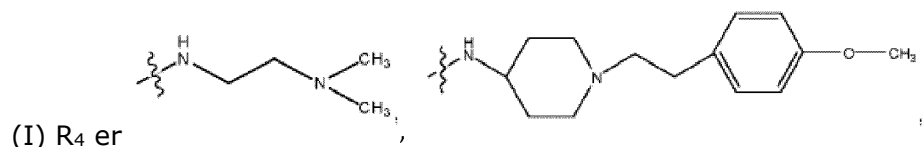
30

9. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori

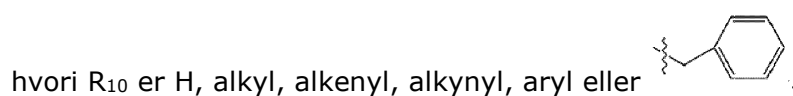
(I) R₉ er metyl, etyl eller fenyl; eller

(II) R₉ er metyl.

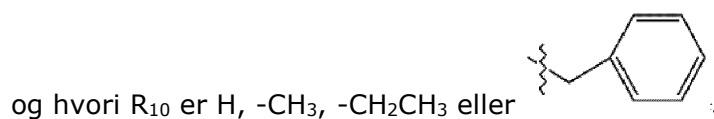
10. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori:



5 (II) R_4 er

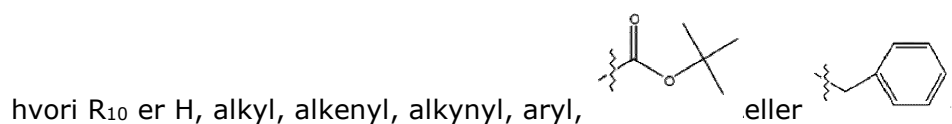
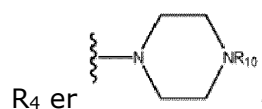


11. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge krav 10, hvori R_4 er

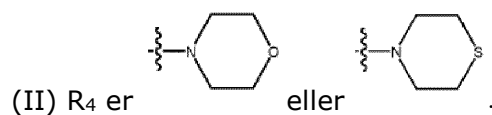
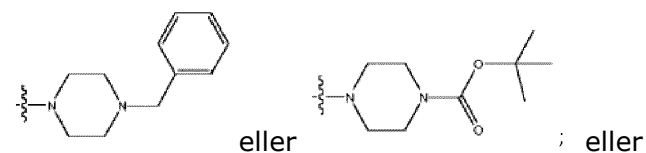
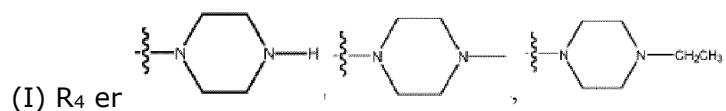


10

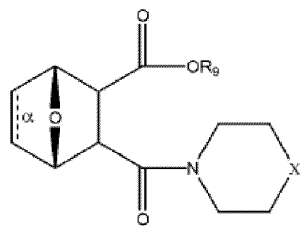
12. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori



15 13. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori



14. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori forbindelsen har strukturen



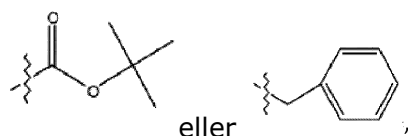
hvor:

5 binding α er til stede eller fraværende;

R_9 er til stede eller fraværende og når til stede er alkyl, alkenyl, alkynyl eller fenyl; og

X er O, S, NR_{10} , N^+HR_{10} eller $N^+R_{10}R_{10}$,

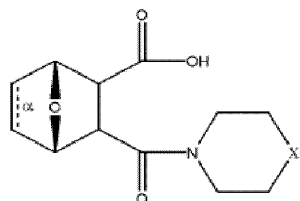
hvor hver R_{10} uavhengig er H, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl,



10

eller et salt, zwitterion eller ester derav.

15. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori (I) forbindelsen har strukturen



15

hvor:

binding α er til stede eller fraværende

X er O eller NR_{10} ,

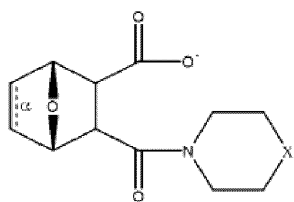
hvor hver R_{10} uavhengig er H, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl,

20



eller et salt, zwitterion eller ester derav; eller

(II) forbindelsen har strukturen



hvor:

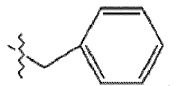
binding α er til stede eller fraværende

X er O eller NH^+R_{10} ,

- 5 hvor R_{10} er H, alkyl, substitueret alkyl, alkenyl, substitueret alkenyl, alkynyl,

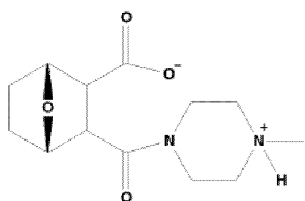
substitueret alkynyl, aryl eller

eller et salt, zwitterion eller ester derav.



16. PP2A-inhibitoren for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor

- 10 forbindelsen har strukturen



eller et salt eller ester derav.