



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2560658 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

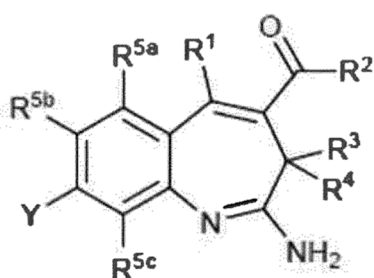
(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	11772735.4
(86)	European Filing Date	2011.04.21
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.27
(30)	Priority	2010.04.21, US, 326406 P
(84)	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	VentiRx Pharmaceuticals, Inc., 1191 Second Avenue, Suite 1105, Seattle, WA 98101, US-USA
(72)	Inventor	HERSHBERG, Robert, 900 Lenora Street, 1103, Seattle, WA 98121, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	Forsterke antistoffavhengig cellulær cytotoxsisitet
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/131453 WO-A1-2010/054215 WO-A2-2009/149306 US-A- 6 043 238 US-A1- 2002 102 255 US-A1- 2003 072 762 US-A1- 2003 139 364 US-A1- 2005 037 002 US-A1- 2005 191 342 US-A1- 2006 241 076 US-A1- 2008 234 251 US-A1- 2010 029 585 US-A1- 2010 216 989 LU HAILING ET AL: "VTX-2337 is a novel TLR8 agonist that activates NK cells and augments ADCC.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 15 JAN 2012, vol. 18, no. 2, 29 November 2011 (2011-11-29), pages 499-509, XP002718802, ISSN: 1078-0432

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

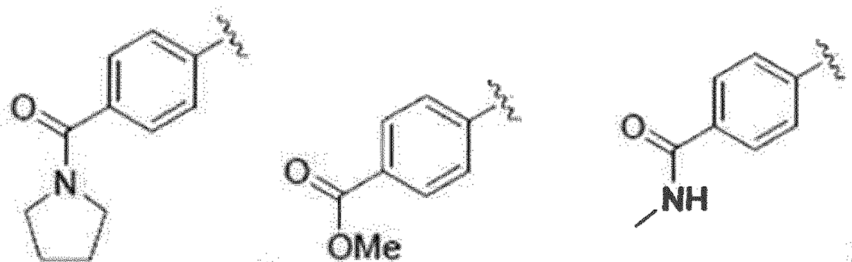
1. Terapeutisk monoklonalt antistoff og en forbindelse med formel I som et ADCC-forsterkermolekyl for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet (ADCC) hos et individ som mottar terapeutisk monoklonal antistoffbehandling, hvori forbindelsen er i en mengde tilstrekkelig til å øke ADCC hos individet og forbindelsen representeres av strukturen:



(formel I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor

Y er



eller

;

R¹, R³ og R⁴ er H;

R² er OR⁶ eller NR⁶R⁷;

R^{5a}, R^{5b} og R^{5c} er H, og

R⁶ og R⁷ velges uavhengig fra H, C₁-C₆ alkyl, og C₁-C₆ heteroalkyl.

2. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 1, hvori det terapeutisk monoklonale antistoffet er et terapeutisk anti-CD20-monoklonalt antistoff, et terapeutisk anti-Her2-monoklonalt antistoff eller et terapeutisk anti-EGFR-monoklonalt antistoff.

3. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 1, hvori det terapeutisk monoklonale antistoffet er rituksimab, trastuzumab, cetuksimab eller panitumumab.

5 4. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 1, hvori

i) individet har en FcγR-polymorfisme eller en KRAS-mutasjon, eller hvori

ii) individet tidligere er identifisert som ikke å svare på terapeutisk antistoffbehandling, eller hvori

10 iii) individet har nedsatt ADCC-funksjon.

5. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 1, hvori ADCC-forsterkermolekylet administreres før, samtidig med, eller etter administrering av det terapeutiske antistoffet.

15

6. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 1, hvori

(i) det monoklonale antistoffet er et anti-ErbB2-monoklonalt antistoff når individet har brystkreft;

20 (ii) det monoklonale antistoffet er et anti-CD20-monoklonalt antistoff når individet har en B-celleforstyrrelse; eller

(iii) det monoklonale antistoffet er et anti-EGFR-monoklonalt antistoff når individet har EGFR-uttrykkende, metastatisk kolorektalt karsinom, EGFR-uttrykkende hode- og nakkekreft eller *KRAS* -mutert kreft.

25

7. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 6, hvori det anti-ErbB2-monoklonale antistoffet? er trastuzumab.

8. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge 30 krav 6, hvori det anti-CD20-monoklonale antistoffet er rituksimab..

9. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 6, hvori B-celleforstyrrelsen er lymfom, leukemi eller revmatoid artritt.

10. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 6, hvori det anti-EGFR-monoklonale antistoffet er cetuksimab eller panitumumab.

11. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge krav 6, hvori den KRAS-muterte kreften er tykktarmskreft.

12. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge ett av de foregående kraene, hvori forbindelsen er {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-benzo[f]azepin-4-yl))-N,N-dipropylkarboksamid.

13. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, hvori det monoklonale antistoffet er cetuksimab eller panitumumab, og hvori forbindelsen med formel I er {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-benzo[f]azepin-4-yl))-N,N-dipropylkarboksamid.

14. Det terapeutisk monoklonale antistoffet og forbindelsen med formel I for anvendelse ifølge ett av de foregående kravene, som videre omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av ett eller flere kjemoterapeutiske midler.

15. Kombinasjon som omfatter {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-benzo[f]azepin-4-yl))-N,N-dipropylkarboksamid og et terapeutisk antistoff valgt fra cetuksimab og panitumumab for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke antistoffavhengig cellulær cytotoxisitet (ADCC) hos et individ som mottar terapeutisk monoklonal antistoffbehandling, hvori {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-benzo[f]azepin-4-yl))-N,N-dipropylkarboksamidet er i en mengde tilstrekkelig til å øke ADCC hos individet.

16. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 15, som videre omfatter ett eller flere kjemoterapeutiske midler.

17. Sett som omfatter {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-benzo[f]azepin-4-yl))-N,N-dipropylkarboksamid og ett eller flere terapeutisk monoklonale antistoffer valgt fra gruppen som består av cetuksimab og panitumumab for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke antistoffavhengig cellulær cytotoxisitet (ADCC) hos et individ som mottar terapeutisk monoklonal antistoffbehandling, hvori {2-amino-8-[4-(pyrrolidinylkarbonyl)fenyl]-(3H-

benzo[f]azepin-4-yl))}-N,N-dipropylkarboksamidet er i en mengde tilstrekkelig til å øke ADCC hos individet.

5 **18.** Settet for anvendelse ifølge krav 17, som videre omfatter ett eller flere kjemoterapeutiske midler.

19. Settet for anvendelse ifølge krav 18, som videre omfatter instruksjoner for anvendelse ved behandling av kreft.