



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2635282 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/506 (2006.01)**  
**A61K 9/48 (2006.01)**  
**A61P 7/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2023.01.02                                                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.09.28                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 11838957.6                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2011.11.07                                                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2013.09.11                                                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                                   | 2010.11.07, US, 410924 P                                                                                                                                                                                                    |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                           |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                     |
| (73) | Proprietor                                                                 | Impact Biomedicines, Inc., 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, USA                                                                                                                                                  |
| (72) | Inventor                                                                   | JAYAN, Arvind, 7509 Draper Avenue Apt. 303, La Jolla CA 92037, USA<br>CACACE, Janice, 527 NE 57th Street, Miami FL 33137, USA<br>TEFFERI, Ayalew, Hematology Mayo Clinic 200 First Street S.w., Rochester, MN<br>55905, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                                              |

---

(54) Title                   **COMPOSITIONS FOR TREATING MYELOFIBROSIS**

(56) References  
Cited: WO-A2-2009/073575  
US-A1- 2009 088 410  
US-A1- 2009 286 789  
T L LASHO ET AL: "TG101348, a JAK2-selective antagonist, inhibits primary hematopoietic cells derived from myeloproliferative disorder patients with JAK2V617F, MPLW515K or JAK2 exon 12 mutations as well as mutation negative patients", LEUKEMIA, vol. 22, no. 9, 20 March 2008 (2008-03-20) , pages 1790-1792, XP055108559, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2008.56  
PARDANANI ANIMESH D ET AL: "A Phase I Evaluation of TG101348, a Selective JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis: Clinical Response Is Accompanied by Significant Reduction in JAK2V617F Allele Burden", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 114, no. 22, 20 November 2009 (2009-11-20), page 755, XP086735070, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD.V114.22.755.755 [retrieved on 2021-06-15]

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. Enhetsdoseform omfattende:

(i) en forbindelse som er N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamiddihydroklorid-monohydrat,

(ii) mikrokrySTALLinsk cellulose, og

(iii) natriumstearylformarat,

hvor vektforholdet mellom N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid og mikrokrySTALLinsk cellulose i enhetsdoseformen er 1:1,5 til 1:15,

og hvor vektforholdet mellom N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid og natriumstearylformarat i enhetsdoseformen er 50:1 til 5:1.

## 2. Enhetsdoseform ifølge krav 1, hvor enhetsdoseformen omfatter:

a) ca. 10 mg til ca. 500 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid;

b) ca. 10 mg, ca. 40 mg, ca. 100 mg, ca. 200 mg, ca. 300 mg, ca. 400 mg eller ca. 500 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid;

eller

c) ca. 400 mg eller ca. 500 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid.

3. Enhetsdoseform ifølge krav 1, hvor vektforholdet mellom N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamid og natriumstearylformarat i enhetsdoseformen er mellom ca. 5:1

og ca. 10:1, mellom ca. 5:1 og ca. 25:1, mellom ca. 5:1 og ca. 40:1, mellom ca. 7:1 og ca. 34:1, eller mellom ca. 8:1 og ca. 34:1.

4. Enhetsdoseform ifølge krav 1, hvor enhetsdoseformen omfatter
  - 5 a) ca. 12 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamiddihydroklorid-monohydrat, ca. 122 mg silisifisert mikrokrystallinsk cellulose og ca. 1 mg natriumstearylfumarat;
  - 10 b) ca. 47 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamiddihydroklorid-monohydrat, ca. 448 mg silisifisert mikrokrystallinsk cellulose og ca. 5 mg natriumstearylfumarat;
  - c) ca. 117 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamiddihydroklorid-monohydrat; eller
  - 15 d) ca. 235 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)-fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzensulfonamiddihydroklorid-monohydrat, ca. 357 mg silisifisert mikrokrystallinsk cellulose og ca. 6 mg natriumstearylfumarat.
5. Enhetsdoseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den
  - 20 mikrokrystallinske cellulose er silisifisert mikrokrystallinsk cellulose; og/eller vektforholdet mellom forbindelsen og mikrokrystallinsk cellulose er ca. 1:9.
6. Enhetsdoseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor enhetsdoseformen er i en kapsel, fortrinnsvis hvor kapselen er en hardgelatinkapsel.
- 25 7. Enhetsdoseform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, for anvendelse ved behandling av myelofibrose i et individ.
8. Enhetsdoseform for anvendelse ifølge krav 7, hvor individet tidligere har mottatt en annen myelofibroseterapi med en JAK2-hemmer som ikke er N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)-

amino]bensensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat derav; valgfritt,

hvor den tidligere terapi omfatter administrasjon av INCB018424 (ruxolitinib); og/eller

5 hvor individet ikke responderte på den tidligere terapi.

9. Enhetsdoseform for anvendelse ifølge krav 8, hvor enhetsdoseformen administreres oralt.

10. Enhetsdoseform for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor individet har høyrisiko-myelofibrose; hvor individet har myelofibrose med  
10 middels risikonivå 2; hvor individet har en miltstørrelse som er minst 5 cm under costal margin målt ved palpasjon; hvor individet har primær myelofibrose; hvor individet har post-polycytemi vera-myelofibrose; eller hvor individet har post-essensiell trombocytemi-myelofibrose.

11. Enhetsdoseform for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til  
15 10, hvor enhetsdoseformen administreres daglig; valgfritt hvor:

a) forbindelsen administreres i en dose på ca. 240 mg til ca. 680 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]bensensulfonamid per dag;

20 b) forbindelsen administreres i en dose på ca. 300 mg til ca. 500 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]bensensulfonamid per dag;

c) forbindelsen administreres i en dose på ca. 400 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)-amino]bensensulfonamid per dag; eller

25 d) forbindelsen administreres i en dose på ca. 500 mg N-tert-butyl-3-[(5-metyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-yletoksy)fenyl]amino}pyrimidin-4-yl)-amino]bensensulfonamid per dag; og / eller

e) hvor enhetsdoseformen administreres over et tidsrom på minst 1 syklus, minst 6 sykluser, minst 10 sykluser eller minst 15 sykluser av en 28-dagers behandlingssyklus.

12. Enhetsdoseform for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til  
5 11, hvor individet er et menneske; og/eller

hvor, etter administrasjon av enhetsdoseformen til et humant individ,  $C_{max}$  av forbindelsen oppnås innen ca. 2 til ca. 4 timer etter doseringen; og/eller elimineringshalveringstiden av forbindelsen er ca. 16 til ca. 34 timer; og/eller hvor den midlere AUC av forbindelsen øker mer enn proporsjonalt med en økende dose i  
10 området fra ca. 30 mg til ca. 800 mg per dag; og/eller hvor akkumuleringen av forbindelsen er ca. 1,25- til ca. 4,0-fold i en stabil tilstand når forbindelsen er doseres én gang daglig.