



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2914296 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.30
(45)	Decision of the opposition in EPO	2021.09.29
	Decision of the opposition in NIPO	2022.01.17
(86)	European Application Nr.	13792144.1
(86)	European Filing Date	2013.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.09
(30)	Priority	2012.11.01, US, 201261721432 P 2012.12.05, US, 201261733852 P 2013.02.21, US, 201361767606 P 2013.03.15, US, 201313840822 2013.05.30, US, 201361829168 P 2013.06.17, US, 201361836088 P 2013.08.07, US, 201361863365 P 2013.10.08, US, 201361888454 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	Infinity Pharmaceuticals, Inc., 780 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	STERN, Howard, M., 50 Evelyn Rd., Waban, MA 02468, USA KUTOK, Jeffery, L., 9 Oak Hill Road, Natick, MA 01760, USA
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Pilestredet 33, 0166 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF CANCERS USING PI3 KINASE ISOFORM MODULATORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2009/088986, WO-A1-2011/008302, WO-A2-2012/064973, US-A1- 2011 306 622,
WO-A1-2010/057048, WO-A1-2011/146882, US-A1- 2012 184 568, WO-A1-2012/121953,

Porter et al: Poster presented at the ACR/ARHP annual meeting, November 9-14, 2012, Washington, D.C. & Excerpt from Integrity database & Abstract retrieved from the homepage of the meeting (<https://acrabstracts.org/meetings/2012-ar-carhp-annual-meeting/>)

Rommel C. et al (Eds.). "Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease, Vol 2, Springer Verlag, 2010, pp. 189-208

Liu et al: Poster presented at the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 17-21, 2010 & Liu et al: Corresponding abstract 4476

Wilson W.H. et al: Blood 2012, 120: 686

Ringshausen I. et al, Blood, 2002, Nov 15th; 100: 3741-3748

Flinn et al: poster presented at the ASH annual meeting and exposition, December 10, 2012, Atlanta, Georgia & Abstract from Blood 2012 120:3663

Schneider et al: Poster presented at the 102nd annual meeting of the American Association for Cancer research, April 2-6, 2011 & Schneider et al: Corresponding abstract 3833

Cho et al: Abstract #5507

FRUMAN D A ET AL: "PI3K[delta] inhibitors in cancer: Rationale and serendipity merge in the clinic", CANCER DISCOVERY 2011 AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH INC. USA, vol. 1, no. 7, December 2011 (2011-12), pages 562-572, XP002718537, ISSN: 2159-8274

SHARMAN JEFF ET AL: "A Phase 1 Study of the Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3K delta) Inhibitor, CAL-101 (GS-1101), in Combination with Rituximab and/or Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)", BLOOD; 53RD ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; SAN DIEGO, CA, US , vol. 118, no. 21 18 November 2011 (2011-11-18), pages 779-780, XP008152290, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/>

INES M MACIAS-PEREZ ET AL: "B-Cell Receptor Pathobiology and Targeting in NHL", CURRENT ONCOLOGY REPORTS, CURRENT SCIENCE INC, NEW YORK, vol. 14, no. 5, 5 August 2012 (2012-08-05) , pages 411-418, XP035106569, ISSN: 1534-6269, DOI: 10.1007/S11912-012-0254-8

anonymous: "Infinity Regains Worldwide Rights to PI3K, FAAH and Early Discovery Programs", Infinity Pharmaceuticals, Inc. , 18 July 2012 (2012-07-18), XP002718538, Retrieved from the Internet: URL:http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=121941&p=irol-newsArticle_print&ID=1715695&highlight= [retrieved on 2014-01-10]

FURMAN RICHARD R ET AL: "CAL-101, An Isoform-Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase P110 delta, Demonstrates Clinical Activity and Pharmacodynamic Effects In patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia", BLOOD; 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH), AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US; ORLANDO, FL, USA, vol. 116, no. 21, 1 November 2010 (2010-11-01), page 31, XP008168032, ISSN: 0006-4971

DE VOS SVEN ET AL: "A Phase 1 Study of the Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3K delta) Inhibitor, Cal-101 (GS-1101), in Combination with Rituximab and/or Bendamustine in Patients with Previously Treated, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 118, no. 21, 13 December 2011 (2011-12-13), page 1160, XP008152289, ISSN: 0006-4971

BROWN JENNIFER R ET AL: "Phase I Trial of SAR245408 (S08), a Pan-Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K) Inhibitor, in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Lymphoma", BLOOD, vol. 118, no. 21, November 2011 (2011-11), page 1153, XP008168091, & 53RD ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 10 -13, 2011

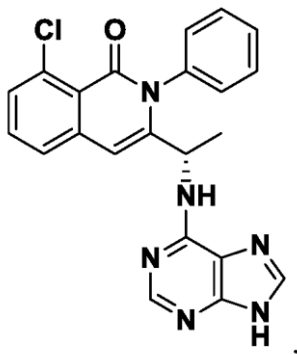
Herman et al: Blood, 2010, Sept 23rd: 118(12): 2078-2088

FLINN IAN W ET AL: "Clinical Safety and Activity in a Phase 1 Trial of IPI-145, a Potent Inhibitor of Phosphoinositide-3-Kinase-delta,gamma, in Patients with Advanced Hematologic Malignancies", BLOOD, vol. 120, no. 21, 16 November 2012 (2012-11-16), page 3663, XP008166549, & 54TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2012

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 den følgende struktur



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat, co-krystall, klatrat eller polymorf derav, for anvendelse i behandling av hematologisk malignitet i et individ, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon ved fra 25, 30, 35, 40, 45 eller 50 mg BID.
- 10 2. En forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i en mengde som er tilstrekkelig til å gi en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stabil tilstand på et nivå som er høyere enn IC_{90} for PI3K- δ og ved et høyere nivå enn IC_{50} for PI3K- γ .
- 15 3. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor forbindelsen blir administrert ved en dose som er tilstrekkelig til å oppnå en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stabil tilstand på omkring 300 ng/ml til omkring 500 ng/ml.
- 20 4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor forbindelsen blir administrert ved en dose som er tilstrekkelig til å oppnå en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stabil tilstand på omkring 350 ng/ml til omkring 450 ng/ml.
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1

til 4, hvor forbindelsen blir administrert ved en dose som er tilstrekkelig til å oppnå en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stabil tilstand på omkring 380 ng/ml til omkring 420 ng/ml.

- 5 6. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den hematologiske maligniteten er kronisk leukemi (CLL) eller indolent non-Hodgkin lymfom.
- 10 7. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 6, hvor den hematologiske maligniteten er liten lymfocytisk lymfom (SLL), follikulært lymfom eller marginalsone lymfom (MZL).
- 15 8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den hematologiske maligniteten er en myeloid sykdom, en lymfoid sykdom, leukemi, lymfom, myelodysplastisk syndrom, en myeloproliferativ sykdom, en mastcellesykdom, myelom, akutt lymfoblastisk leukemi, T-celle akutt lymfoblastisk leukemi, B-celle akutt lymfoblastisk leukemi, akutt T-celle leukemi, akutt leukemi, akutt B-celle leukemi, akutt myeloid leukemi, kronisk myelogenøs leukemi, 20 blastfase kronisk myelogenøs leukemi, CLL/SLL, blastfase CLL, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, B-celle non-Hodgkins lymfom, T-celle non-Hodgkins lymfom, diffus stor B-celle lymfom, mantelcelle lymfom, aggressiv B-celle non-Hodgkins lymfom, B-celle lymfom, Richters syndrom, T-celle lymfom, perifer T-celle malignitet, 25 perifert T-celle lymfom, kutanøs T-celle malignitet, kutanøs T-celle lymfom, transformerte mykøse fungoider, Sézary syndrom, anaplastisk storcelle lymfom, Waldenstrøms makroglobulinemi, lyforplasmasytisk lymfom, Burkitt lymfom, multippel myeloma, amyloidosis, essensiell trombocytose, myelofibrose, polycytemia 30 vera, kronisk myelomonocytisk leukemi, høyrisiko myelodysplastisk syndrom, eller lavrisiko myelodysplastisk syndrom.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den hematologiske malignitet er tilbakefall eller motstandsdyktig, hvor eventuelt den hematologiske maligniteten er en motstandsdyktig T- eller en B-celle malignitet, eller et tilbakefall av T-celle eller B-celle malignitet, og eventuelt hvor den hematologiske maligniteten er motstandsdyktig overfor rituximab-terapi, kjemoterapi og/eller radioimmunoterapi.
10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet blir indentifisert til å ha en endring i serumkonsentrasjonen over tid eller relativt til et referanse- eller kontrollnivå av en biomarkør valgt blant MMP-9, CXCL13, CCL4, CCL17, CCL22, eller TNF- α , eller en kombinasjon derav.
11. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet er et pattedyr, og hvor pattedyret eventuelt kan være et menneske.
12. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med et andre aktivt middel valgt fra en BCL-2 inhibitor, en BTK inhibitor, en HDAC inhibitor, en MEK inhibitor, en EZH2 inhibitor, en PLK-1 inhibitor, et anti-CD37 antistoff, et anti-CD20 antistoff, eller et anti-CD52 antistoff, og hvor anti-CD20 antistoffet valgfritt er valgt blant rituximab, tositumomab, ibritumomab, obinutuzumab og ofatumumab.
13. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med et andre aktivt middel, hvor det andre aktive middelet er en HDAC inhibitor valgt blant belinostat, vorinostat, panobinostat, ACY-1215, and romidepsin.
14. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1

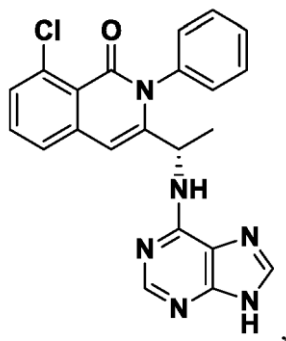
- til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, hvor det det andre aktive middelet er en MEK inhibitor valgt blant from tametinib/GSK1120212, selumetinob, pimasertib/AS703026/MSK1935369, XL-518/GDC-0973, refametinib/BAY869766/RDEA119, PD-0325901, TAK733, MEK162/ARRY438162, RO5126766, WX-554, R04987655/CH4987655, og AZD8330
- 5
15. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, hvor det det andre aktive middelet er en EZH2 inhibitor valgt blant EPZ-6438, GSK- 126, GSK-343, Ell, og 3-deazaneplanocin A (DNNep).
- 10
16. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, hvor det det andre aktive middelet er en PLK-1 inhibitor valgt blant volasertib (B16727), BI2536, ZK-Thiazolidone, TAK-960, MLN0905, GSK461364, rigosertib (ON-01910), og HMN-214.
- 15
- 20
17. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er iNHL, er det andre aktive middelet rituximab, bendamustin, eller lenalidomid, eller en kombinasjon derav.
- 25
18. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er CLL, er det andre aktive middelet rituximab, bendamustin, eller
- 30

lenalidomid, eller en kombinasjon derav.

- 5 19. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er DLBCL er det andre aktive middelet rituximab, bendamustin, R-GDP, eller ibrutinib, eller en kombinasjon derav.
- 10 20. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er DLBCL er det andre aktive middelet ACY-1215.
- 15 21. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er T-celle lymfom, er det andre aktive middelet rituximab, bendamustin, eller romidepsin, eller en kombinasjon derav.
- 20 22. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er mantelcelle lymfom, er det andre aktive middelet rituximab, bendamustin, eller ibrutinib, eller en kombinasjon derav.
- 25
- 30 23. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er formulert for administrasjon i kombinasjon med at andre aktivt middel, og dersom den hematologiske malignitet er T-ALL, og individet har en PTEN mangelsykdom, er det andre aktive middelet doxorubicin og/eller vincristin.

24. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor forbindelsen er til stede i en farmasøytisk sammensetning.

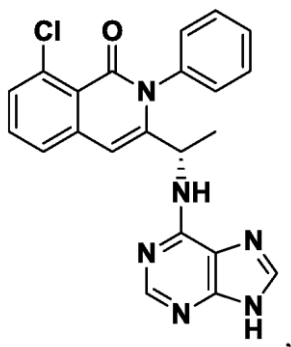
- 5 25. En forbindelse med den følgende struktur



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat, co-krystall, klatrat eller polymorf derav, for anvendelse i behandling av tilbakefall av eller en motstandsdyktig hematologisk malignitet hos et individ.

10

26. En forbindelse med den følgende struktur



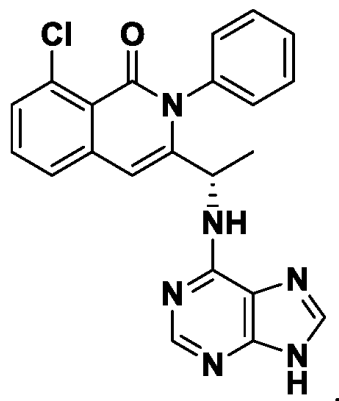
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat, co-krystall, klatrat eller polymorf derav, for anvendelse i behandling av hematologisk malignitet hos et individ, i kombinasjon med en BTK inhibitor.

15

27. Forbindelsen ifølge krav 26, hvor BTK inhibitoren er valgt blant from

ibrutinib, GDC-0834, CGI-560, CGI- 1746, HM-71224, AVL-292, ONO-4059, CNX-774, eller LFM-A13.

28. En forbindelse med den følgende struktur



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat, co-krystall, klaterat eller polymorf derav, for anvendelse i behandling av hematologisk malignitet hos et individ, i kombinasjon med en BCL-2 inhibitor.

10 29. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 28, hvor BCL-2 inhibitoren er valgt blant ABT-199, ABT-737, ABT-263, GX15-070 (obatoclax mesylat), eller G3139 (Oblimersen).

15 30. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 29, hvor den hematologiske maligniteten er tilbakefall eller er motstandsdyktig.

20 31. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor forbindelsen *pe* se blir benyttet.

32. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-30, hvor den farmasøytisk akseptable formen er et hydrat.