



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2961388 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/19 (2006.01)*  
*A61K 31/675 (2006.01)*  
*A61K 31/69 (2006.01)*  
*A61K 45/06 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 37/02 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2019.09.23

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.04.24

(86) European Application Nr. 14710728.8

(86) European Filing Date 2014.02.27

(87) The European Application's Publication Date 2016.01.06

(30) Priority 2013.03.01, US, 201361771525 P  
2013.10.04, US, 201361887165 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 Astex Pharmaceuticals, Inc., 4420 Rosewood Drive, Suite 200, Pleasanton, CA 94588, USA

(72) Inventor AZAB, Mohammad, c/o Astex Pharmaceuticals, Inc4420 Rosewood Drive, Suite 200, Pleasanton, CA 94588, USA  
TAVERNA, Pietro, c/o Astex Pharmaceuticals, Inc4420 Rosewood Drive, Suite 200, Pleasanton, CA 94588, USA  
COVRE, Alessia, S.r.l. Sede Legalec/o Polo Tecnologico PNVia Roveredo 20/b, I-33170 Pordenone, Italia  
CORAL, Sandra, S.r.l. Sede Legalec/o Polo Tecnologico PNVia Roveredo 20/b, I-33170 Pordenone, Italia

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

---

(54) Title **DRUG COMBINATIONS**

(56) References Cited: US-A1- 2005 266 012  
US-B2- 7 700 567  
SANDRA CORAL ET AL: "Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2'-deoxycytidine-containing demethylating dinucleotide", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, vol. 62, no. 3, 9 November 2012 (2012-11-09), pages 605-614, XP055131495, ISSN: 0340-7004, DOI:

10.1007/s00262-012-1365-7 cited in the application

FOLKERT STEINHAGEN ET AL: "TLR-based immune adjuvants", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 29, no. 17, 14 August 2010 (2010-08-14), pages 3341-3355, XP028380413, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2010.08.002 [retrieved on 2010-08-07] cited in the application

STEVEN J. O'DAY ET AL: "Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)", CANCER, vol. 110, no. 12, 15 December 2007 (2007-12-15), pages 2614-2627, XP055097404, ISSN: 0008-543X, DOI: 10.1002/cncr.23086 cited in the application

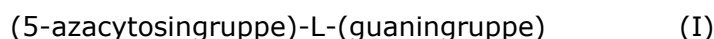
H. K. KOBLISH ET AL: "Hydroxyamidine Inhibitors of Indoleamine-2,3-dioxygenase Potently Suppress Systemic Tryptophan Catabolism and the Growth of IDO-Expressing Tumors", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 9, no. 2, 2 February 2010 (2010-02-02), pages 489-498, XP055131665, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0628

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/>

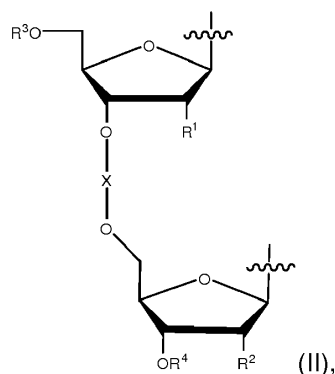
## Patentkrav

**1.** Kombinasjon som omfatter de følgende separate komponentene:

5 (i) en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;



hvor L er et fosforholdig bindeledd med formel (II):



10

hvor  $R^1$  og  $R^2$  er uavhengig H, OH, en alkoksygruppe, en alkoksyalkoksygruppe, en acyloksygruppe, en karbonatgruppe, en karbamatgruppe eller et halogen;  $R^3$  er H, eller  $R^3$  sammen med oksygenatomet som  $R^3$  er bundet til danner en eter, en ester, et karbonat eller et karbamat;  $R^4$  er H, eller  $R^4$  sammen med oksygenatomet som  $R^4$  er bundet til danner en eter, en ester, et karbonat eller et karbamat; og X sammen med oksygenatomene som X er bundet til, danner en fosfodiester, en fosfortioatdiester, en boranofosfatdiester eller en metylfosfonatdiester; og

15

(ii) én eller flere tilhørende terapeutiske komponenter, hvor den tilhørende terapeutiske komponenten er et T-celleaktiverende middel;

20

hvor forbindelsen med formel I, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, er for administrering før den tilhørende terapeutiske komponenten.

**2.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvor  $R^1$  og  $R^2$  er uavhengig H, OH, OMe, OEt,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ , OBn eller F, og fortrinnsvis er  $R^1$  og  $R^2$  H.

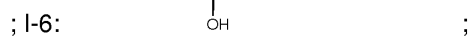
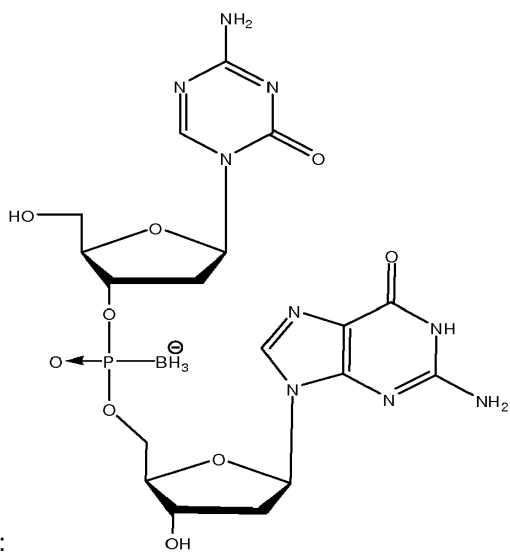
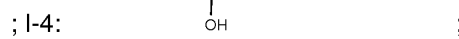
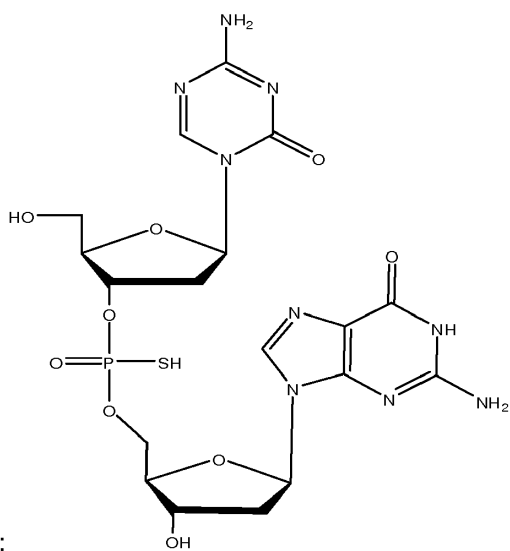
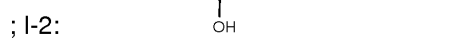
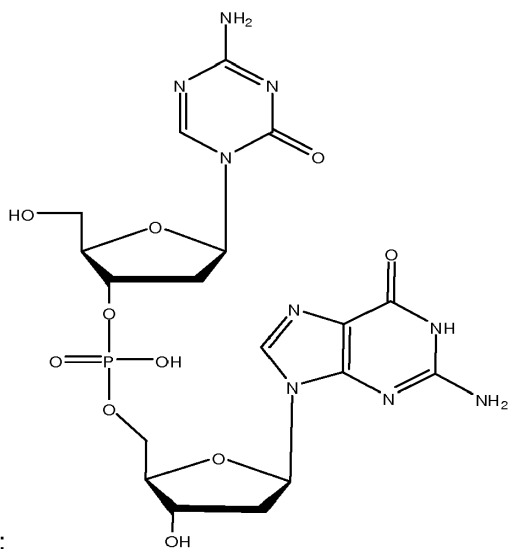
25

**3.** Kombinasjonen ifølge krav 1 eller krav 2, hvor X sammen med oksygenatomene som X er bundet til danner en fosfodiester.

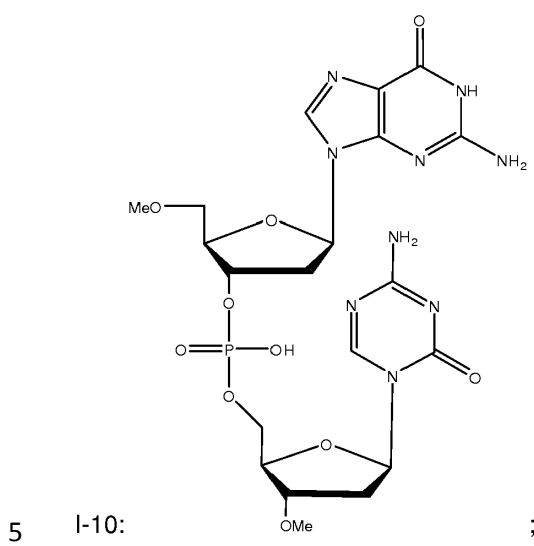
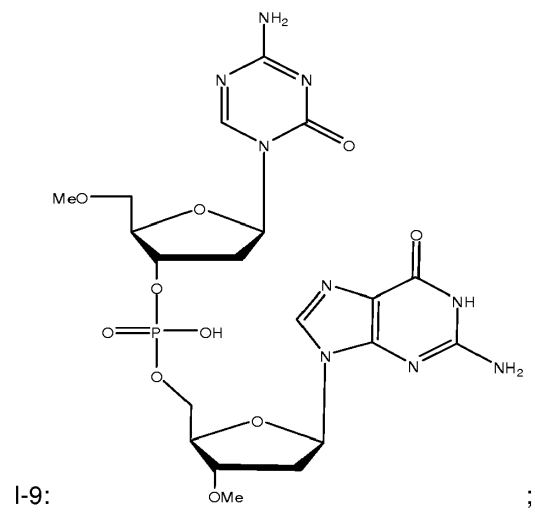
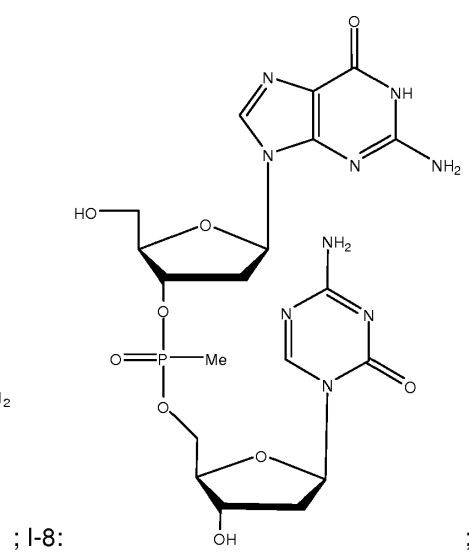
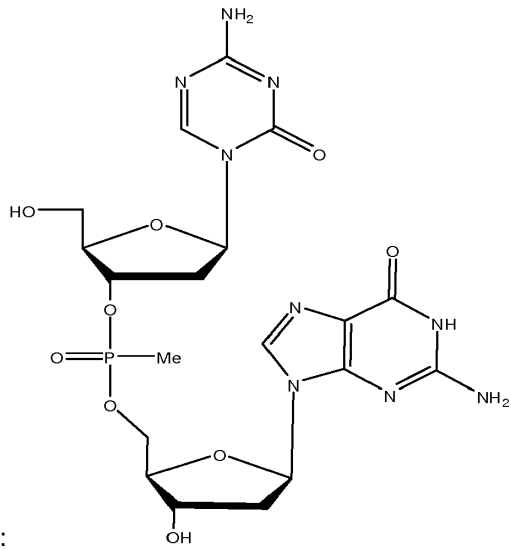
**4.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

30

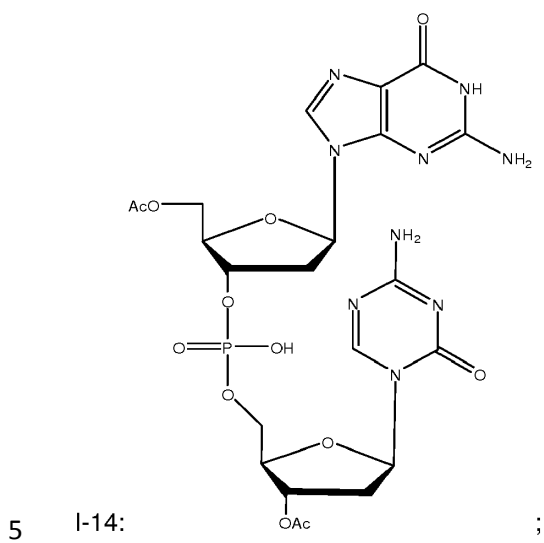
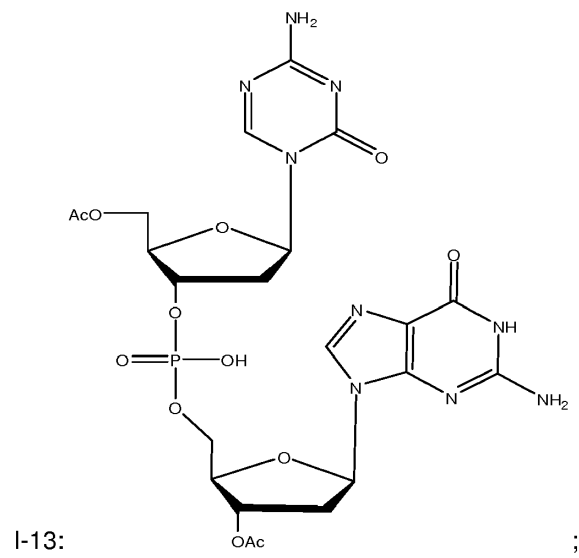
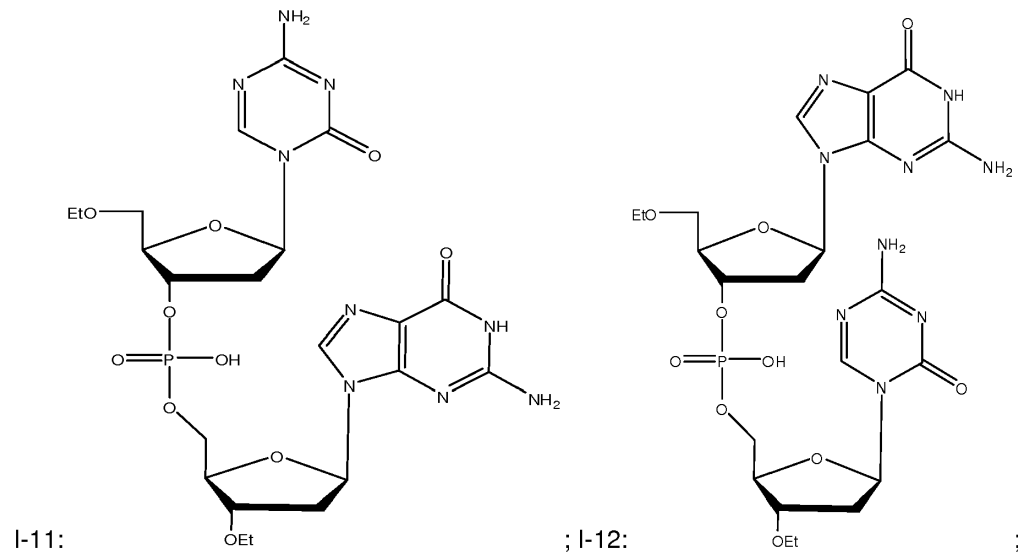
forbindelsen med formel I er en hvilken som helst av I-(1-44):

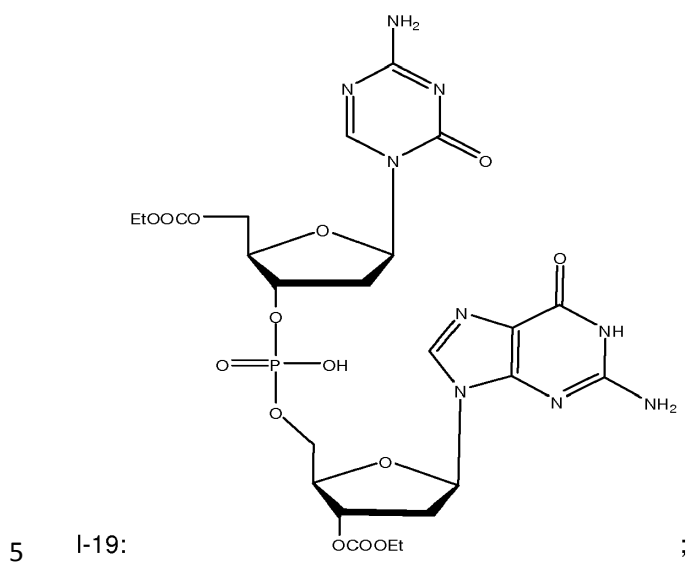
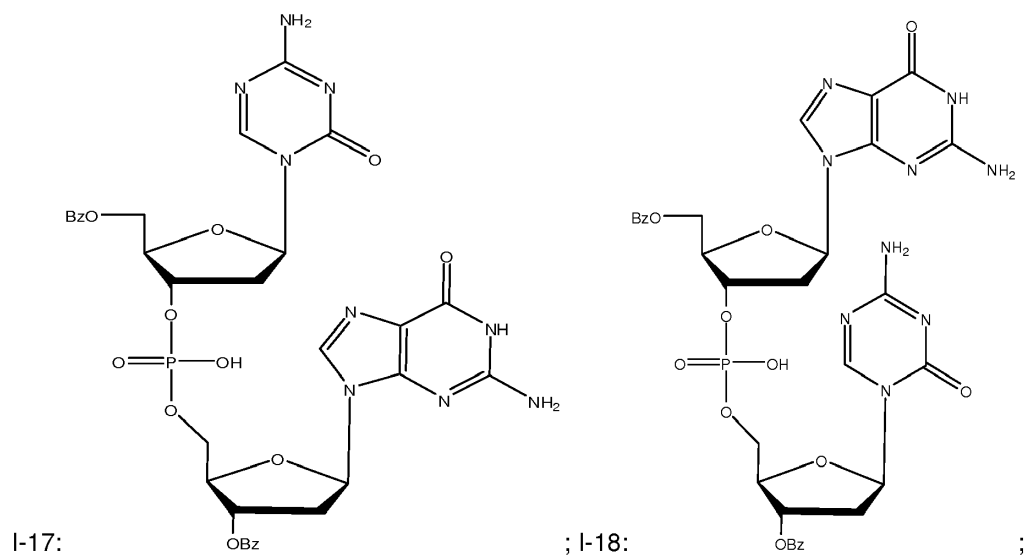
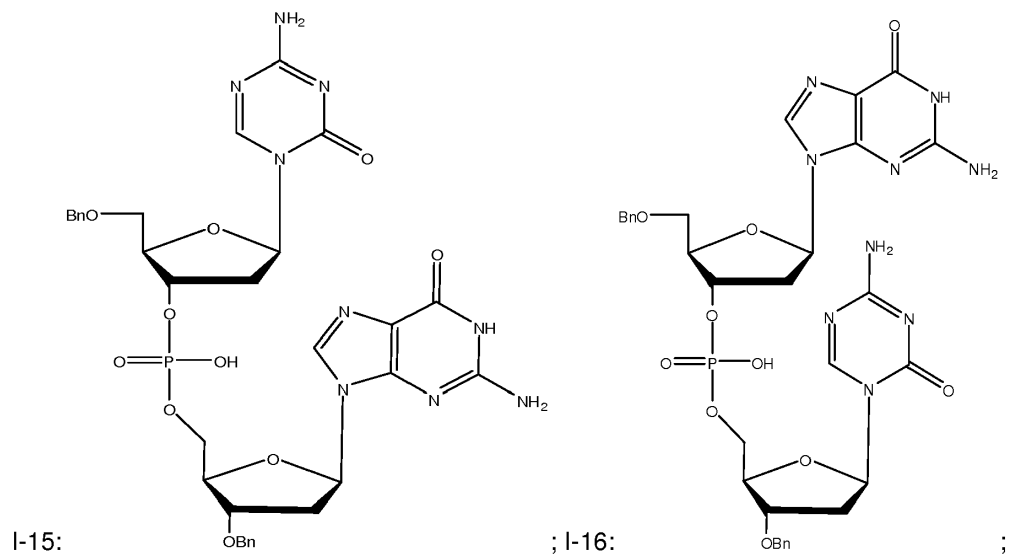


3

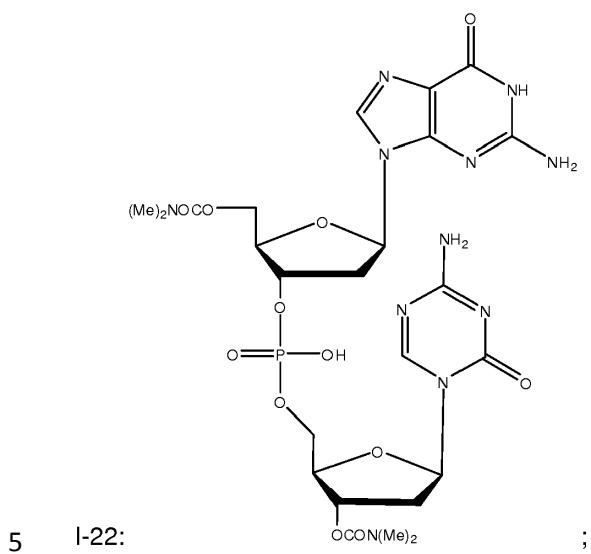
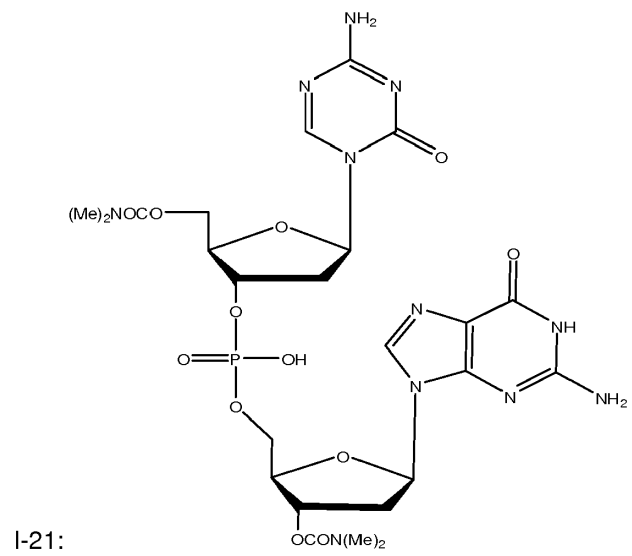
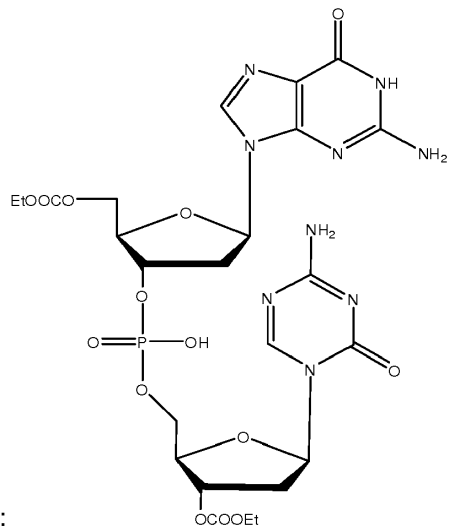


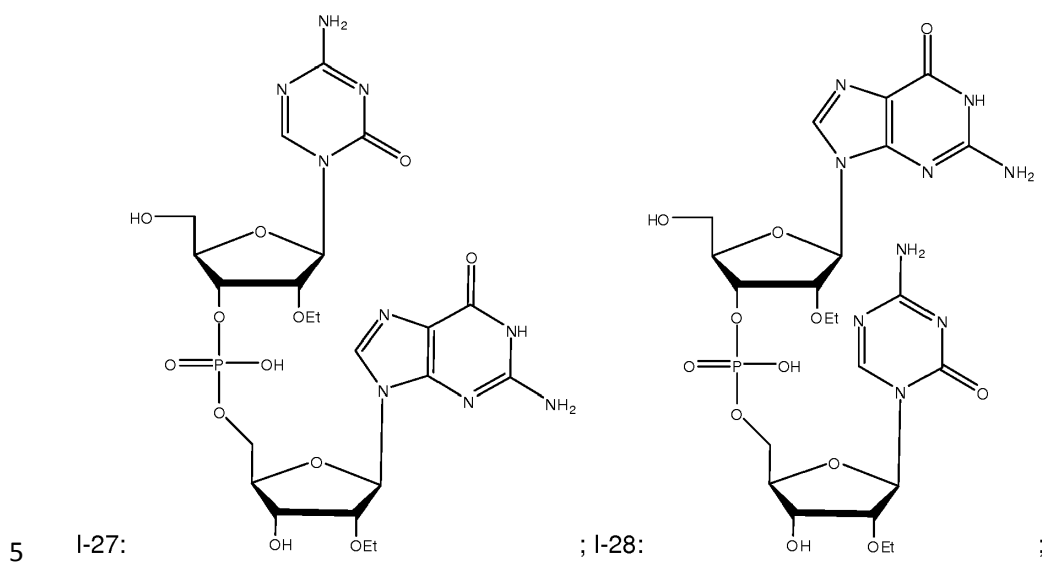
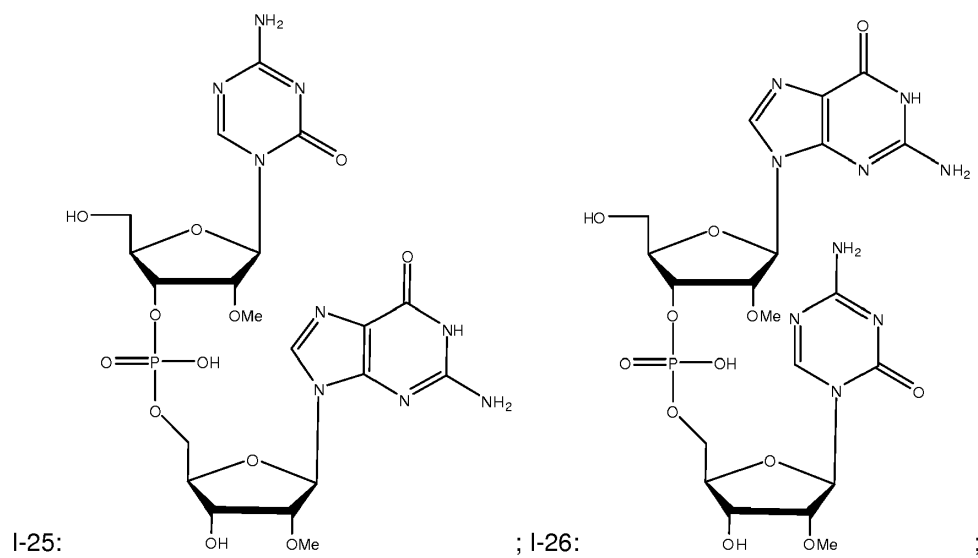
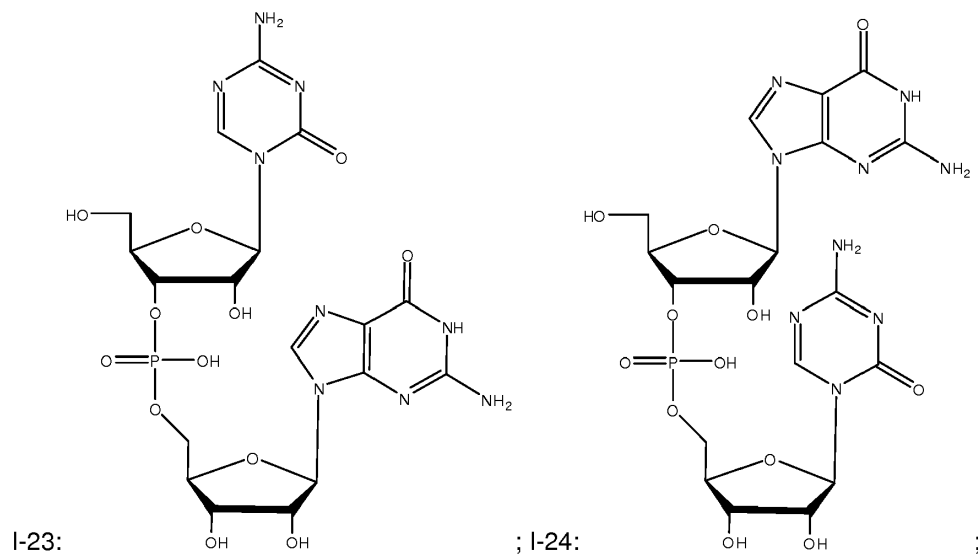
4

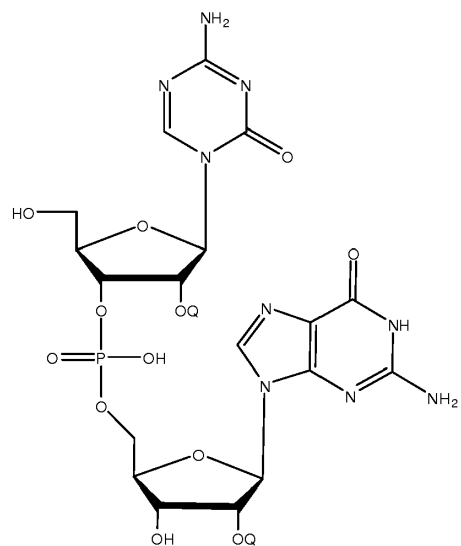












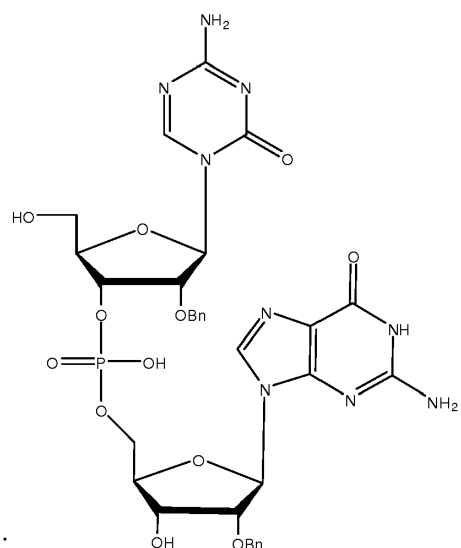
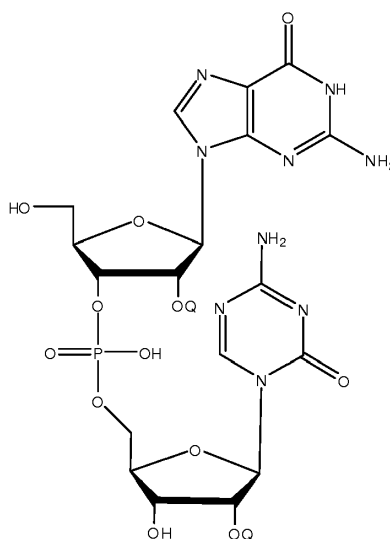
I-29:

OQ = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe

; I-30:

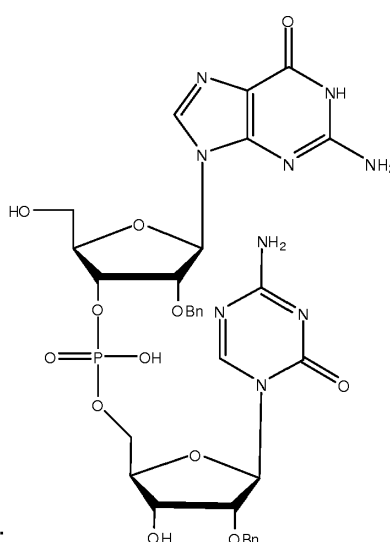
OQ = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe

;

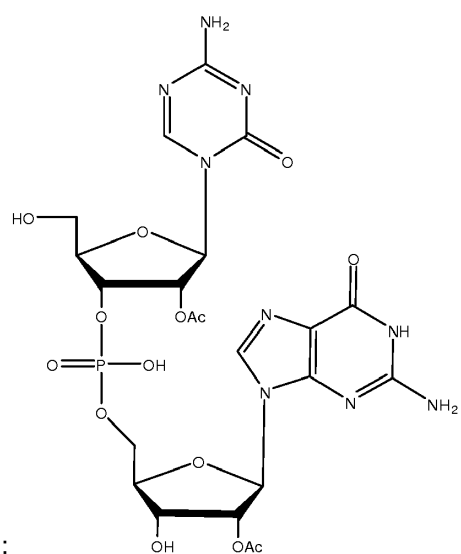


I-31:

; I-32:



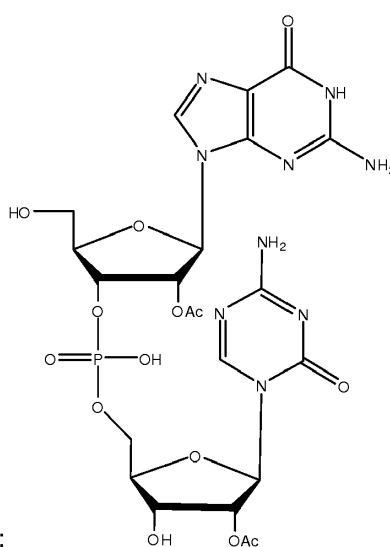
;



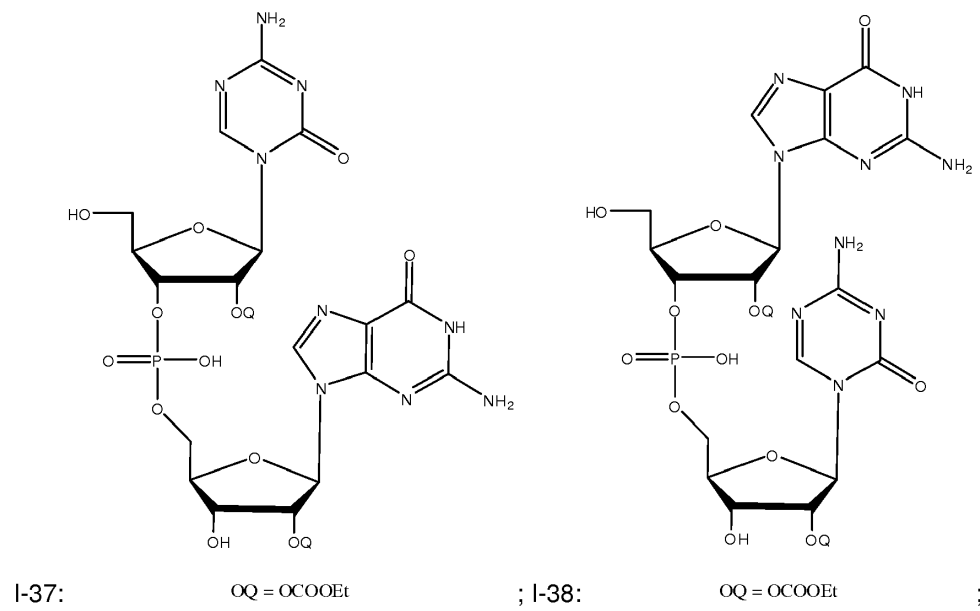
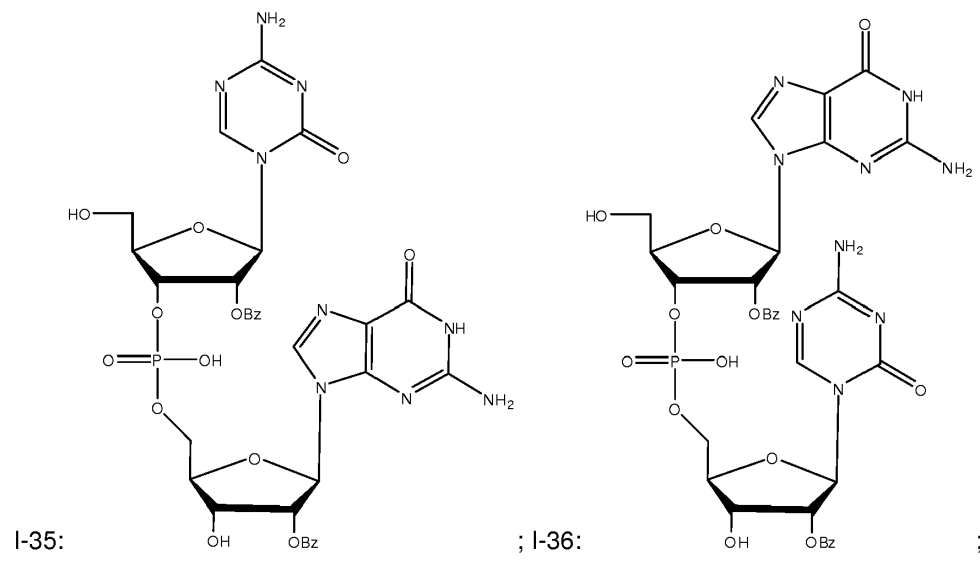
5

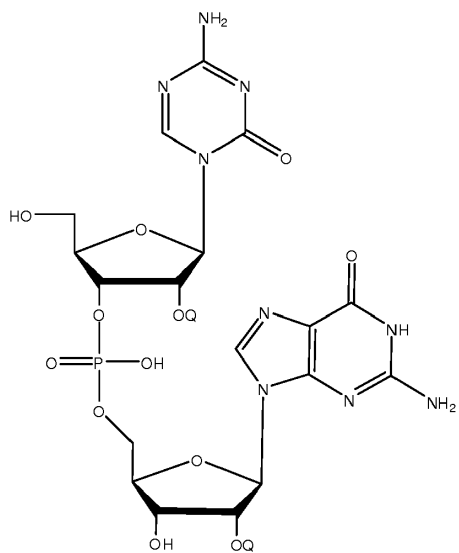
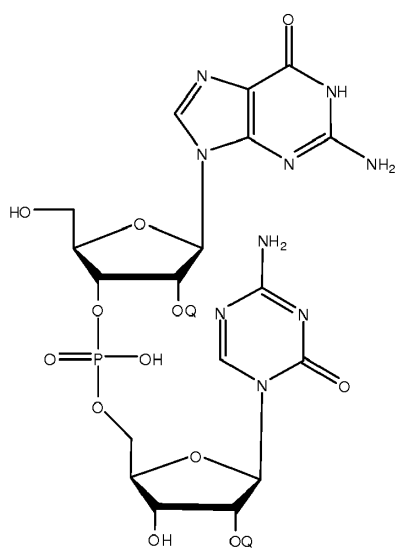
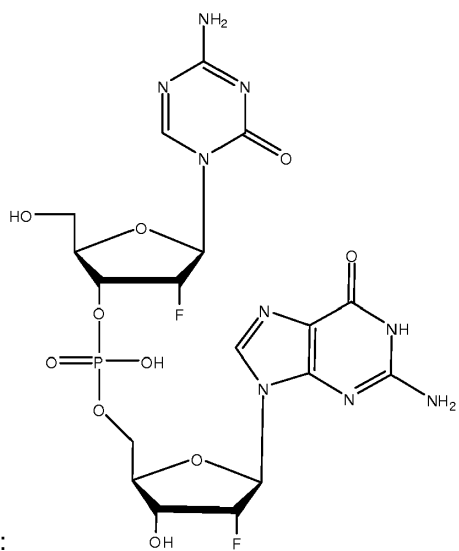
I-33:

; I-34:

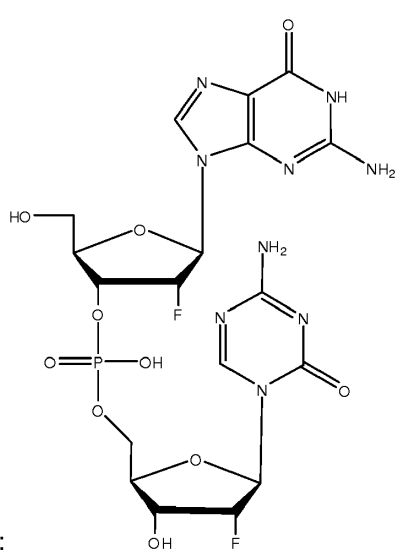


;

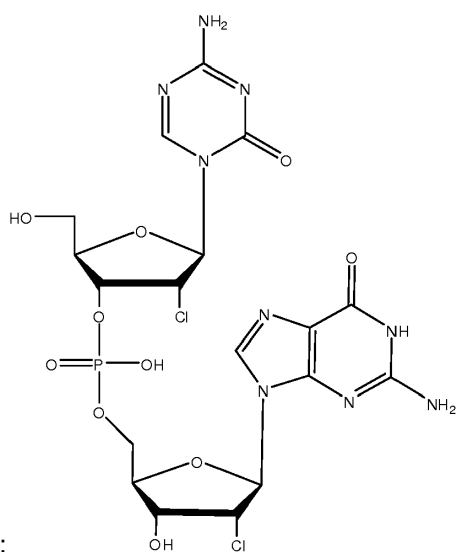


I-39: OQ = OCON(Me)<sub>2</sub>; I-40: OQ = OCON(Me)<sub>2</sub> ;

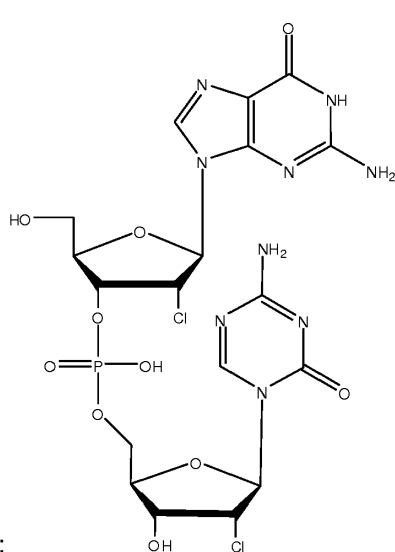
I-41:



; I-42: ;



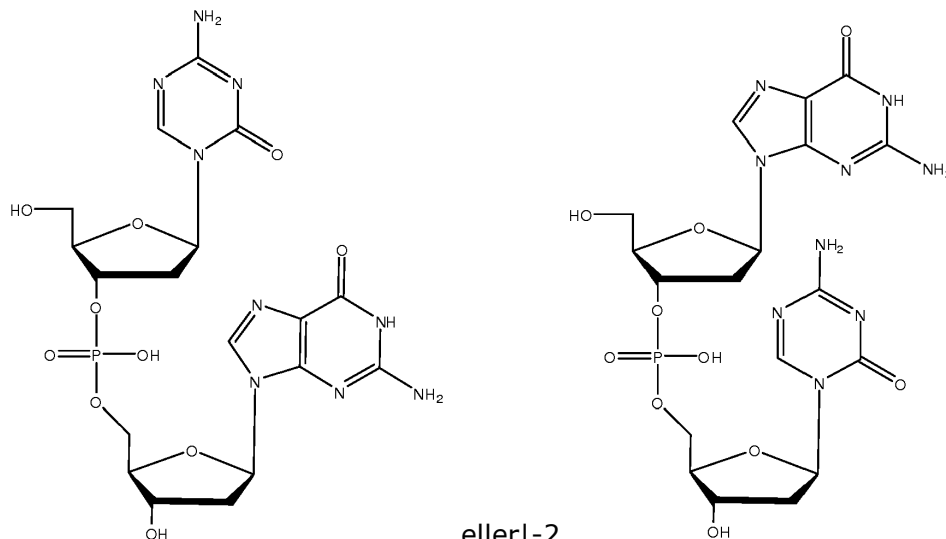
5 I-43:



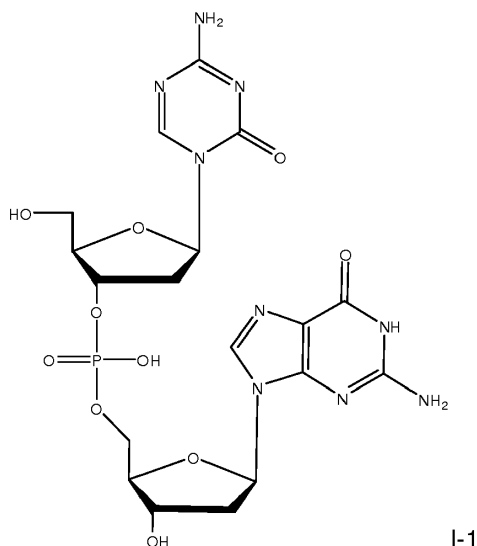
; I-44: ;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

**5.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen med formel I er:



**6.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen med formel I har formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

**7.** Kombinasjonen ifølge krav 6, hvori saltet er et natriumsalt.

15 **8.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen med formel I eller saltet derav er i form av en formulering, oppløses i et det vesentlige vannfritt løsningsmiddel som omfatter 45 til 85 % propylenglykol; 5 til

45 % glyserin; og 0 til 30 % etanol.

5 **9.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen med formel I eller saltet derav er til stede i formuleringen i en konsentrasjon på 80 mg/ml til 110 mg/ml.

**10.** Kombinasjonen ifølge krav 8, hvori formuleringen er egnet for administrering ved subkutan injeksjon.

10 **11.** Sett som omfatter:

(a) en første beholder som inneholder forbindelsen med formel I eller saltet derav som definert i et hvilket som helst av kravene 1–7;

(b) en andre beholder som inneholder et i det vesentlige vannfritt løsningsmiddel som definert i krav 8; og

15 (c) én eller flere tilhørende terapeutisk(e) komponent(er) som definert i krav 1; hvori forbindelsen med formel I er for administrering før de(n) ene eller flere tilhørende terapeutiske komponenten(e).

20 **12.** Settet ifølge krav 11, hvori forbindelsen med formel I er i form av et i det vesentlige vannfritt pulver, og er mer foretrukket frysetørket.

**13.** Settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–12, hvori den første beholderen inneholder 80 til 110 mg av forbindelsen med formel I eller saltet derav.

25 **14.** Settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–13, som videre omfatter instruksjoner for administrering ved subkutan injeksjon.

30 **15.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10 eller settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–14, hvori den tilhørende terapeutiske komponenten omfatter: (a) et T-celleaktiveringsmiddel og en kreftvaksine; eller (b) et T-celleaktiveringsmiddel og en IDO-inhibitor; eventuelt hvori den tilhørende terapeutiske komponenten videre omfatter en adjuvans.

35 **16.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10 eller settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–14, hvori den tilhørende terapeutiske komponenten omfatter et T-celleaktiveringsmiddel valgt fra agonister eller antistoffer for: ICOS, GITR, MHC, CD80, CD86, Galectin 9 og LAG-3.

**17.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10 eller settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–14, hvori T-celleaktiveringsmidlet er et antistoff valgt fra: (a) en CD137-agonist; (b) en CD40-agonist; (c) en OX40-agonist; (d) et PD-1 mAb; (e) et PD-L1 mAb; (f) et PD-L2 mAb; (g) et CTLA-4 mAb; og (h) kombinasjoner av (a)-(g).

**18.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10 eller settet ifølge et hvilket som helst av kravene 11–14, hvori T-celleaktiveringsmidlet er et antistoff, og antistoffet omfatter et antistoff valgt fra: (a) Tremelimumab; (b) Ipilimumab; (c) Nivolumab; (d) Lambrolizumab; (e) BMS-936559; (f) MEDI4736; (g) MPDL3280A; og (h) PF-05082566.

**19.** Kombinasjon eller sett ifølge et hvilket som helst foregående krav for anvendelse i behandling av en sykdom valgt fra:

(a) et myelodysplastisk syndrom (MDS);  
(b) en kreftform;  
(c) en hematologisk forstyrrelse; og  
(d) en sykdom forbundet med unormal hemoglobinsyntese;  
hvori forbindelsen med formel I eller saltet derav som definert i et hvilket som helst av kravene 1–7 administreres før de(n) ene eller flere tilhørende terapeutiske komponenten(e).

**20.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge krav 19, hvori den ene eller flere tilhørende terapeutiske komponenten(e) omfatter et CTLA-4 mAb.

**21.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19–20, hvori den hematologiske forstyrrelsen er leukemi, mer foretrukket valgt fra akutt myeloid leukemi (AML), akutt promyelocytteleukemi, akutt lymfoblastisk leukemi og kronisk myelogen leukemi.

**22.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19–20, hvori kreften er valgt fra brystkreft, hudkreft, beinkreft, prostatakreft, leverkreft, lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, skvamøs ikke-småcellet lungeadenokarsinom, hjernekreft, strupehalskreft, kreft i galleblære, bukspyttkjertel, rektum, paratyroid, skjoldbruskkjertel, binyre, nervevev, hode og nakke, kolon, mage, bronki og nyre, basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom av både ulcer- og papillærtypen, metastatisk hudkarsinom, osteosarkom, Ewings sarkom, retikulum-cellesarkom, myelom, kjempecelletumor, småcellet lungetumor, øyccelletumor, primær hjernetumor, akutte og



kroniske lymfatiske og granulocytiske tumorer, hår-celletumor, adenom, hyperplasi, medullært karsinom, feokromocytom, mukosalt nevrom, intestinale ganglionevromer, hyperplastisk hornhinnenervetumor, marfanoid habitustumor, Wilms tumor, seminom, ovarietumor, platinaresistent kreft i eggstokkene, leiomyomatertumor, cervikal dysplasi og in situ-karsinom, nevroblastom, retinoblastom, mykvevssarkom, malignt karsinoid, mycosis fungoid, rabdomyosarkom, Kaposis sarkom, osteogent sarkom, malign hyperkalsemi, nyrecelletumor, polycytemi vera, adenokarsinom, glioblastoma multiforma, leukemi, lymfom, melanom, epidermoide karsinomer, hepatocellulært karsinom og en fast tumor.

10

**23.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19–20, hvori sykdommen forbundet med abnormal hemoglobinsyntese er valgt fra sigdcelleanemi og  $\beta$ -talassemi.

15 **24.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19–20, hvori MDS-en er valgt fra lav-, mellom- og høyrisiko-MDS og myeloproliferative neoplasmer.

**25.** Kombinasjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 eller settet ifølge et hvilket som helst av kravene 12–15 for anvendelse i terapi eller profylakse.

**26.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19–24, som omfatter administrering av en forbindelse med formel (I) til et individ ifølge et doseringsregime hver dag i 5 dager, umiddelbart etterfulgt av to doseringsfrie dager, etterfulgt av administrering av de(n) ene eller flere tilhørende terapeutiske komponenten(e).

**27.** Kombinasjon eller sett for anvendelse ifølge krav 26, som omfatter administrering av en forbindelse med formel (I) til et individ ifølge et doseringsregime hver dag i 5 dager, umiddelbart etterfulgt av to doseringsfrie dager, etterfulgt av administrering av én eller flere tilhørende terapeutisk(e) komponenter som omfatter en CTLA-4 mAb.

**28.** Kombinasjon eller sett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori de(n) ene eller flere tilhørende terapeutiske komponenten(e) videre omfatter en adjuvans.

35

**29.** Kombinasjon eller sett ifølge krav 28, hvori adjuvansen er en patogen-gjenkjenningsreseptorligand (PRR-ligand).

**30.** Kombinasjon eller sett ifølge krav 28, hvori adjuvansen omfatter en TLR-ligand, fortrinnsvis én eller flere av TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10 og TLR11.