



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3148529 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.20
(86)	European Application Nr.	15715192.9
(86)	European Filing Date	2015.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.28, GB, 201409471
(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	Euro-Celtique S.A., 1, rue Jean Piret, 2350 Luxembourg, Luxembourg
(72)	Inventor	MEHRLING, Thomas, c/o Mundipharma EDO GMBH St. Alban Rheinweg 74, 4052 Basel, Sveits FESTUCCIA, Claudio, c/o Department of Applied Clinical Sciences and Biotechnologies University of L'Aquila Via Vetoio snc, Coppito, 67100 L'Aquila, Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS FOR TREATING BRAIN CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/113838, WO-A2-2013/040286, WO-A2-2010/085377, BENDER E.: "Across the divide: The blood-brain barrier represents a formidable obstacle for cancer drugs", NATURE, vol. 561, 27 September 2018 (2018-09-27), pages s46-s47, ZULKOWSKI K ET AL: "Regression of Brain Metastases from Breast Carcinoma after Chemotherapy with Bendamustine", JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 128, 1 January 2002 (2002-01- 01), pages 111-113, XP003005594, ISSN: 0171-5216, DOI: 10.1007/S00432-001-0303-4 LI Z. ETL AL.: "Pharmacokinetics of bendamustine in the central nervous system: chemoinformatics screening followed by validation in a murine model.", MED. CHEM. COMM., vol. 3, 4 October 2012 (2012-10-04), pages 1526-1530, CHAMBERLAIN MARC C: "Salvage therapy with bendamustine for methotrexate refractory recurrent primary CNS lymphoma: a retrospective case series.", JOURNAL OF NEURO- ONCOLOGY MAY 2014, vol. 118, no. 1, May 2014 (2014-05), pages 155-162, XP002740557, ISSN: 1573-7373

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; May 2014 (2014-05), WANG XIAO-RONG ET AL: "[Effect of histone deacetylase inhibitor NL101 on rat neurons].", XP002740556, Database accession no. NLM24998648 & ZHEJIANG DA XUE XUE BAO. YI XUE BAN = JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY. MEDICAL SCIENCES MAY 2014, vol. 43, no. 3, May 2014 (2014-05), pages 265-272, ISSN: 1008-9292

CHAMBERLAIN M.C. & JOHNSTON S.K.: "Salvage therapy with single agent bendamustine for recurrent glioblastoma", J. NEUROONCOL., vol. 105, 2011, pages 523-530,

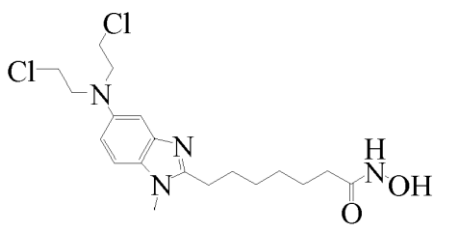
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

3148529

1

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:



for bruk ved behandling av en hjernekreft valgt fra en MGMT-positiv astrocytisk hjernesvulst, en metastatisk hjernekreft og primært CNS-lymfom.

2. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor hjernekreften er valgt fra (a) et MGMT-positivt diffust (WHO-grad II) astrocytom (b) et MGMT-positivt anaplastisk (WHO-grad III) astrocytom eller (c) en MGMT-positiv glioblastom multiform.

3. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor den metastatiske hjernekreften er valgt fra metastasert brystkreft, metastasert systemisk lymfom, metastasert lungekreft, metastasert melanom, metastasert sarkom og metastasert gastrointestinal kreft.

4. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor den metastatiske kreften er metastasert brystkreft.

5. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor det farmakologisk akseptable saltet av forbindelsen med formel I er hydrokloridet, hydrobromidet, hydrojodidet, sulfatet, bisulfatet, sulfamatet, nitratet, fosfatet, sitratet, metansulfonatet, trifluoracetatet, glutamatet, 11ukoronatet, glutaratet, malatet, maleatet, suksinatet, fumaratet, tartratet, tosylatet, salicylatet, laktatet, naftalensulfonatet eller acetatet.

6. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav blir administrert intravenøst til pasienten med behov for dette med et doseringsnivå på fra 0,5 mg/kg til 50 mg/kg kroppsvekt pasient.

5

7. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav blir administrert intravenøst til pasienten med behov for dette på dagene 1, 8 og 15 av en behandlingssyklus, på dagene 1 og 8 av en behandlingssyklus eller kun dag 1 av en behandlingssyklus.

10

8. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor pasienten med behov for denne blir behandlet med en forbindelse med formel 1 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav og stråleterapi.

15

9. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor pasienten med behov for denne også blir gitt stråleterapi enten før eller etter behandlingen av hjernekreften med forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav.

20

10. Forbindelse for bruk ifølge krav 9, hvor pasienten blir gitt stråleterapi før behandling av hjernekreften med forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav.

25

11. Forbindelse for bruk ifølge krav 8, 9, eller 10, hvor stråleterapibehandling blir gitt med en dose på 1 til 5 Gy over 5 etterfølgende dager, og fortrinnsvis 2 Gy over 5 etterfølgende dager.

30

12. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor behandlingen videre omfatter administrering av en vaskulær endotelial vekstfaktor-(VEGF)-hemmer, og forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav og vaskulær endotelial vekstfaktor-(VEGF)-hemmeren kan bli administrert samtidig, sekvensielt eller separat.

13. Forbindelse for bruk ifølge krav 12, hvor vaskulær endotelial vekstfaktor-(VEGF)-hemmeren er bevacizumab.
- 5 14. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor behandlingen videre omfatter administrering av en poly-ADP-ribose-polymerase-(PARP)-hemmer, og forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav og poly-ADP-ribose-polymerase-(PARP)-hemmeren kan bli administrert samtidig, sekvensielt eller separat.
- 10 15. Forbindelse for bruk ifølge krav 14, hvor poly-ADP-ribose-polymerase-(PARP)-hemmeren er valgt fra rucaparib, olaparib og veliparib.
- 15 16. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor behandlingen videre omfatter administrering av en PD-1/PDL-1-(immunsjekkpunkt)-hemmer, og forbindelsen med formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav og PD-1/PDL-1-(immunsjekkpunkt)-hemmeren kan bli administrert samtidig, sekvensielt eller separat.
- 20 17. Forbindelse for bruk ved behandling av en hjernekreft ifølge krav 16, hvor PD-1/PDL-1-(immunsjekkpunkt)-hemmeren er ipilimumab.