



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3150256 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.15
(86)	European Application Nr.	16185090.4
(86)	European Filing Date	2013.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2012.11.02, IN, 4595CH2012 2013.03.02, US, 201361771812 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	TG Therapeutics Inc., 2 Gransevoort Street, 9th Floor, New York, NY 10014, USA Rhizen Pharmaceuticals S.A., Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds, Sveits Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, 3, avenue des Tropiques, ZA Courtaboeuf,, 91940 Les Ulis, Frankrike
(72)	Inventor	Weiss, Michael, 2 Gansevoort St., 9th Floor, New York, NY 10014, USA Miskin, Hari, 2 Gansevoort St.,9th Floor, New York, NY 10014, USA Sportelli, Peter, 2 Gansevoort St.,9th Floor, New York, NY 10014, USA Vakkalanka, Swaroop K.V.S, Rhizen Pharmaceuticals S.A.Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds, Sveits
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF ANTI-CD20 ANTIBODY AND PI3 KINASE SELECTIVE INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/014595 WO-A1-2014/006572 EP-A1- 2 000 541 Anonymous: "reportonbusiness.com: globeinvestor.com", , 24 August 2012 (2012-08-24), XP055099249, Retrieved from the Internet: URL: http://www.globeinvestor.com/servlet/WireFeedRedirect?cf=GlobeInvestor/config&vg=BigAdVariableGenerator&date=20120824&archive=infoLink&slug=10003004 [retrieved on 2014-01-29]

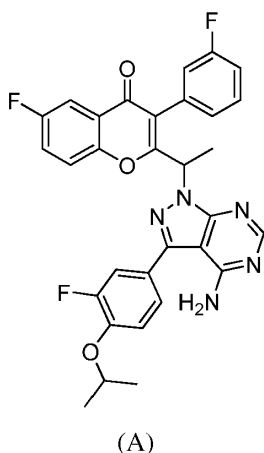
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 *in vitro* framgangsmåte av å inhibere proliferasjon av en cellepopulasjon som omfatter å kontakte populasjonen med en kombinasjon omfattende

(i) en forbindelse med formel A,

5



en stereoisomer av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, og

10

(ii) et anti-CD20 antistoff eller antigen-bindende fragment av samme.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab eller binder seg til samme epitop som ublituximab eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

3. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori nevnte antistoff eller fragment omfattende VH CDR1, CDR2 og CDR3 region med sekvenser SEQ ID NO: 1, 2, og 3, og VL CDR1, CDR2 og CDR3 region med sekvenser SEQ ID NO: 6, 7, og 8, eventuelt hvori anti-CD20 antistoffet eller antigen-bindende fragment av samme omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL'et med SEQ ID NO: 9.

15

4. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 hvori forbindelsen med formel A er (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; eller (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.

20

5. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori populasjonen blir kontaktet med en blanding som omfatter

25

- (i) en forbindelse valgt fra gruppen bestående av (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; og (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én, og
- (ii) anti-CD20 antistoffet.

6. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori populasjonen blir kontaktet med

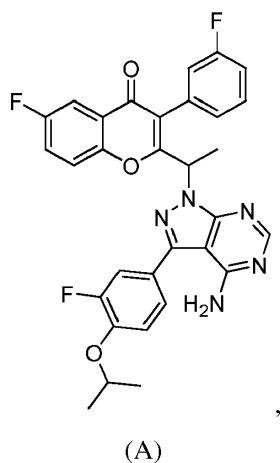
- (i) en første blanding som omfatter en forbindelse valgt fra gruppen bestående av (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; og (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én, og
- (ii) en andre blanding som omfatter anti-CD20 antistoffet.

7. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori anti-CD20 antistoffet er ublituximab.

8. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori forbindelsen med formel A er (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.

9. A terapeutisk kombinasjon som omfatter:

- (i) en forbindelse med formel A



en stereoisomer av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme; og

(ii) et anti-CD20 antistoff eller antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse som et medikament for behandling en sykdom eller lidelse forbundet med overdreven B-celle proliferasjon, kreft eller en autoimmun sykdom eller lidelse.

10. Forbindelse med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, for anvendelse som et medikament i en framgangsmåte for behandling en sykdom eller lidelse forbundet med overdreven B-celle proliferasjon, kreft eller en autoimmun sykdom eller lidelse, framgangsmåten omfatter administrering forbindelsen i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff eller antigen binding fragment av samme.

11. Et anti-CD20 antistoff eller antigen binding fragment av samme for anvendelse som et medikament i en framgangsmåte for behandling en sykdom eller lidelse forbundet med overdreven B-celle proliferasjon, kreft eller en autoimmun sykdom eller lidelse, framgangsmåten omfatter administrering anti-CD20 antistoffet eller fragment i kombinasjon med en forbindelse med formel (A) eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme.

12. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab eller binder seg til samme epitop som ublituximab, eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

13. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er valgt fra gruppen bestående av rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, GA101, AME-133v, PRO131921, tositumomab, hA20, og PRO70769, eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

14. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-13 hvori forbindelsen er valgt fra (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; og (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.

15. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12 eller 14, hvori anti-CD20 antistoffet er ublituximab.
- 5 16. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-15, hvori forbindelsen med formel A er (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.
- 10 17. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12 og 14-16 hvori forbindelsen er et p-toluensulfonatsalt av (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-
- 15 4-én, og nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab.
18. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller et antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-17, hvori kreften er en hematologisk malignitetsgrad, eventuelt hvori den hematologiske
- 20 malignitetsgrad er lymfom eller leukemi, eventuelt hvori den hematologiske malignitetsgrad er valgt fra gruppen bestående av akutt lymfocytisk leukemi (ALL), akutt myeloid leukemi (AML), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), liten lymfocytisk lymfom (SLL), multippel myelom (MM), ikke-Hodgkins lymfom (NHL), mantle celle-lymfom (MCL), follikulær lymfom, Waldenstrøms makroglobulinemi (WM), B-celle lymfom og diffus stor B-celle lymfom (DLBCL).
- 25 19. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-18, hvori kreften overuttrykker CD20 og/eller hvori kreften er motstandsdyktig mot kjemoterapi.
20. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller
- 30 antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-19, hvori subjektet tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi, rituximab, eller en kombinasjon av samme.

21. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-20, hvori forbindelsen og nevnte anti-CD20 antistoff eller fragment administreres til subjektet
- 5 sekvensielt eller samtidig, eventuelt hvori forbindelsen med formel A og nevnte anti-CD20 antistoff eller fragment er opptatt i den samme farmasøytiske blanding eller separate farmasøytiske blandinger.
22. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller
- 10 antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-21, hvori framgangsmåten omfatter administrering eller nevnte terapeutiske kombinasjon omfatter minst ett ekstra terapeutisk middel, eventuelt hvori det ekstra terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av en proteasom inhibitor, Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (PR-171), PR-047, disulfiram, lactacystin, PS-519, eponemycin, epoxomycin, aclacinomycin, CEP-1612, MG-132,
- 15 CVT-63417, PS-341, vinyl sulfon tripeptid inhibitorer, ritonavir, PI-083, (+/-)-7-metylomuralid, (-)-7-metylomuralid, lenalidomid, og kombinasjoner av samme.
23. Den terapeutiske kombinasjon, forbindelsen med formel (A), eller en stereoisomer av samme, et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, eller anti-CD20 antistoffet eller antigen-bindende fragment av samme, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-22,
- 20 hvori framgangsmåten omfatter administrering eller nevnte terapeutiske kombinasjon omfatter minst to ekstra terapeutiske midler valgt fra gruppen bestående av:
- a) CHOP (syklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison);
 - b) R-CHOP (rituximab-CHOP);
 - c) hyperCV AD (hyperfraksjonert syklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexamethason,
 - 25 metotekstrat, cytarabin);
 - d) R-hyperCV AD (rituximab-hyperCV AD);
 - e) FCM (fludarabin, syklofosfamid, mitoxantron);
 - f) R-FCM (rituximab, fludarabin, syklofosfamid, mitoxantron);
 - g) bortezomib og rituximab;
 - 30 h) temsirolimus og rituximab;
 - i) temsirolimus og Velcade.RTM.;
 - j) jod-131 tositumomab (Bexxar.RTM.) og CHOP;
 - k) CVP (syklofosfamid, vinkristin, prednison);
 - l) R-CVP (rituximab-CVP);
 - 35 m) IS (ifosfamid, karboplatin, etoposid);

- n) R-IS (rituximab-IS);
- o) FCR (fludarabin, syklofosfamid, rituximab);
- p) FR (fludarabin, rituximab); og
- q) D.T. PACE (Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Adriamycin, Syklofosfamid, Etoposid).

5

24. Sett som omfatter (i) en forbindelse med formel A, en stereoisomer av samme, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eller oppløsning av samme, og (ii) et anti-CD20 antistoff eller antigen-bindende fragment av samme.

10

25. Sett ifølge krav 24, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab eller binder seg til samme epitop som ublituximab, eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

26. Sett ifølge krav 24, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er valgt fra gruppen bestående av rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, GA101, AME-133v, PRO131921, tositumomab, hA20, og PRO70769, eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

15

27. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24-26, hvori forbindelsen med formel A er valgt fra gruppen bestående av (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-4-én; og (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.

20

28. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24, 25 eller 27, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab.

29. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24-28, hvori forbindelsen med formel A er (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én.

25

30. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24, 25 eller 27-29, hvori forbindelsen er et p-toluensulfonatsalt av (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-4-én, og nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab.

30

31. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24-30, hvori nevnte anti-CD20 antistoff eller fragment og forbindelsen er opptatt i den samme blanding eller er i separatr blandinger.

32. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 24-31, som omfatter videre ett eller flere ekstra aktive midler.

33. Farmasøytisk blanding som omfatter

- 5 (i) en forbindelse med formel A valgt fra gruppen bestående av (RS)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én; (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-4-én; og (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl) etyl)-6-fluor-3-(3-fluorfenyl)-4H-chromen-4-én, og
- (ii) et anti-CD20 antistoff eller et antigen-bindende fragment av samme.

- 10 34. Farmasøytisk blanding ifølge krav 33, hvori nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab eller binder seg til samme epitop som ublituximab eller er et antigen-bindende fragment av nevnte antistoff.

35. Farmasøytisk blanding ifølge krav 33 eller 34, hvori forbindelsen med formel A er (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-4-én.

- 15 36. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 33-35, hvori forbindelsen er et p-toluensulfonatsalt av (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3 4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluor-3-(3-fluorphenyl)-4H-chromen-4-én, og nevnte anti-CD20 antistoff er ublituximab.