



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3231444 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.18
(86)	European Application Nr.	17174446.9
(86)	European Filing Date	2015.05.11
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.18
(30)	Priority	2014.05.12, GB, 201408384 2014.10.07, GB, 201417719
(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
(62)	Divided application	EP3142701, 2015.05.11
(73)	Proprietor	Verona Pharma PLC, One Central Square, Cardiff CF10 1FS, Storbritannia
(72)	Inventor	ABBOTT-BANNER, Katharine, Verona Pharma PLC 3 More London Riverside, London, Greater London SE1 2RE, Storbritannia HANRAHAN, John, c/o McGill University McIntyre Medical Sciences Building, 3655 Promenade Sir William Osler, Montreal, Québec H3G 1Y6, Canada THOMAS, David, c/o McGill University McIntyre Medical Sciences Building, 3655 Promenade Sir William Osler, Montreal, Québec H3G 1Y6, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NEW TREATMENT
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/107364, WO-A1-00/58308, WO-A1-2012/020016 JESSICA E. CHAR ET AL: "A Little CFTR Goes a Long Way: CFTR-Dependent Sweat Secretion from G551D and R117H-5T Cystic Fibrosis Subjects Taking Ivacaftor", PLOS ONE, vol. 9, no. 2, 10 February 2014 (2014-02-10), page e88564, XP55291847, DOI: 10.1371/journal.pone.0088564 S. M. Rowe ET AL: "Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators", Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, vol. 3, no. 7, 1 July 2013 (2013-07-01), pages a009761-a009761, XP55559276, DOI: 10.1101/cshperspect.a009761 L. CALZETTA ET AL: "Effect of the Mixed Phosphodiesterase 3/4 Inhibitor RPL554 on Human Isolated Bronchial Smooth Muscle Tone", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND

EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 346, no. 3, 13 June 2013 (2013-06-13) , pages 414-423, XP055202034, DOI: 10.1124/jpet.113.204644

FRANCIOSI LUI G ET AL: "Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials", THE LANCET. RESPIRATORY MEDICINE,, vol. 1, no. 9, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 714-727, XP009177640,

S.P. CONWAY ET AL: "A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis", JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS, vol. 2, no. 1, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 25-28, XP55291833, NL ISSN: 1569-1993, DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00142-X

MATTHES, E. ET AL.: "CFTR activation by the dual phosphodiesterase 3/4 inhibitor RPL554 and the MRP4 inhibitor MK571", PEDIATRIC PULMONOLOGY, vol. 49, no. supp.038, 277, 14 July 2015 (2015-07-14), XP009185352,

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/>

EP3231444

Patentkrav

1. Sammensetning som omfatter (i) 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (ii) en CFTR-forsterker eller en CFTR-korrektor.
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor CFTR-forsterkeren er Ivacaftor (VX770, N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroksyfenyl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksamid), QBW251, NPPB (5-nitro-2-(3-fenylpropylamino)-benzoat), VRT532 (4-metyl-2-(5-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)fenol), PG-01(N-metyl-N-[2-[[4-(1-metyletyl)fenyl]amino]-2-1H-indol-3-acetamid), eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, eller CFTR-korrektoren er VX809 (Lumacaftor, 3-{6-[[1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)syklopropankarbonyl]amino]-3-metylpyridin-2-yl}benzosyre), VX661 (1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-N-[1-[(2R)-2,3-dihydroksypropyl]-6-fluor-2-(2-hydroksy-1,1-dimetyletyl)-1H-indol-5-yl]-syklopropankarboksamid), Corr-4a (N-{2-[(5-klor-2-metoksyfenyl)amino]-4'-metyl-4,5'-bi-1,3-tiazol-2'-yl}benzamid), VRT532 (4-metyl-2-(5-fenyl-1H-pyrazol-3-yl)fenol), eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.
3. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor CFTR-forsterkeren eller CFTR-korrektoren er N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroksyfenyl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksamid (Ivacaftor) eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.
4. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ved modulasjon av CFTR-aktivitet.
5. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 4, hvor:
 - pasienten har en CFTR-mutasjon,
 - fortrinnsvis hvor CFTR-mutasjonen er en klasse III-CFTR-mutasjon eller klasse IV-CFTR-mutasjon,

EP3231444

mer foretrukket hvor CFTR-mutasjonen er G551D, G178R, G551S, S549N, G1349D, R117H, R117C, R347P eller R334W, fortrinnsvis hvor CFTR-mutasjonen er R117H; eller

5 hvor pasienten er heterozygotisk med (i) én allel som utviser en klasse III- eller klasse IV-CFTR-mutasjon, og (ii) den annen allel utviser en klasse II-CFTR-mutasjon.

6. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 4 eller 5, hvor pasienten er utsatt for eller lider av diaré,

10 fortrinnsvis hvor pasienten lider av ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, mikroskopisk kolitt, cøliaki, irritabel tarm-syndrom, gallesyremalabsorpsjon eller divertikulitt.

7. Produkt som omfatter (a) 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller

15 et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) en CFTR-forsterker eller en CFTR-korrektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved modulasjon av CFTR-aktivitet.

20

8. 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav for anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved

25 modulasjon av CFTR-aktivitet i kombinasjon med en CFTR-forsterker eller en CFTR-korrektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

9. CFTR-forsterker eller CFTR-korrektor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient

30 ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved modulasjon av CFTR-aktivitet i kombinasjon med 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-

EP3231444

aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

10. Sammensetning som omfatter (i) 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (ii) en leukotrienreseptorantagonist.

11. Sammensetning ifølge krav 10, hvor leukotrienreseptorantagonisten er en leukotrien-D4-reseptorantagonist, fortrinnsvis hvor leukotrienreseptorantagonisten er en multidrug-resistensassosiert protein 4 (MRP4)-hemmer, mer foretrukket hvor leukotrienreseptorantagonisten er MK-571, MK-886, montelukast, zafirlukast eller pranlukast.

12. Sammensetning ifølge krav 10 eller 11 for anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved modulasjon av CFTR-aktivitet.

13. Produkt som omfatter (a) 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, og (b) en leukotrienreseptorantagonist ifølge krav 10 eller 11 for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved modulasjon av CFTR-aktivitet.

14. 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav for anvendelse i behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved

EP3231444

modulasjon av CFTR-aktivitet i kombinasjon med en leukotrienreseptorantagonist ifølge krav 10 eller 11.

- 15.** Leukotrienreseptorantagonist ifølge krav 10 eller 11, for anvendelse i
- 5 behandling eller forebygging av cystisk fibrose hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6 ved modulasjon av CFTR-aktivitet i kombinasjon med 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.