



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3256109 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/48 (2006.01)*  
*A61K 31/498 (2006.01)*  
*A61K 47/18 (2017.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*C07D 403/04 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2021.08.23                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.07.14                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                             | 16706551.5                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.02.09                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2017.12.20                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                             | 2015.02.10, EP, 15154554<br>2015.10.08, EP, 15188982                                                                                                                                        |
| (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                                                           | Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA, Storbritannia                                                                         |
| (72) | Inventor                                                             | BROGGINI, Diego Fernando Domenico, c/o Cilag AGHochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Sveits                                                                                                |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark                                                                                                                           |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING N-(3,5-DIMETHOXYPHENYL)-N'-(1-METHYLETHYL)-N-[3-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)QUINOXALIN-6-YL]ETHANE-1,2-DIAMINE</b>                                                                                                                  |
| (56) | References Cited: | YOKO MATSUDA ET AL: "Fibroblast Growth Factor Receptor-2 Ilc as a Novel Molecular Target in Colorectal Cancer", CURRENT COLORECTAL CANCER REPORTS, vol. 10, no. 1, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 20-26, XP055202148, ISSN: 1556-3790, DOI: 10.1007/s11888-013-0200-7 |

ANONYMOUS: "Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Tablet Versus JNJ-42756493 Capsule in Healthy Participants", INTERNET CITATION, 2 December 2014 (2014-12-02), pages 1-4, XP002742207, Retrieved from the Internet: URL:[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC\\_T02231489](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02231489) [retrieved on 2015-07-14]  
CARNEIRO BENEDITO A ET AL: "Emerging therapeutic targets in bladder cancer", CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 41, no. 2, 24 November 2014 (2014-11-24), pages 170-178, XP029195320, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2014.11.003  
FUJITA MEGUMI ET AL: "Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its absorption by meglumine", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 57, no. 10, 28 July 2009 (2009-07-28) , pages 1096-1099, XP002566576, ISSN: 0009-2363, DOI: 10.1248/CPB.57.1096

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.       Anvendelsen av meglumin i en farmasøytisk sammensetning for å øke den kjemiske stabiliteten til N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, 5 inneholdt i sammensetningen.
2.       Anvendelsen av meglumin i en farmasøytisk sammensetning for å forhindre, utsette, bremse eller redusere transformasjonen av N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav 10 eller et solvat derav, inneholdt i sammensetningen, til 6,8-dimetoksy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1 H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 15 3.       Anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en tablett eller en kapsel.
4.       Anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diaminbase. 20
5.       Fremgangsmåte for å forhindre, utsette, bremse eller redusere transformasjonen av N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, inneholdt i en 25 farmasøytisk sammensetning, til 6,8-dimetoksy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav, omfattende å tilsette meglumin til sammensetningen.
6.       Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en tablett 30 eller en kapsel.
7.       Fremgangsmåten ifølge krav 5 eller 6, hvori sammensetningen omfatter N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diaminbase.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav; meglumin; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, omfattende fra 0,1 til 3 vekt-% av meglumin.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8 eller 9, hvori sammensetningen er en tablett eller en kapsel.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvori sammensetningen omfatter fra 0–2 vekt-% av 6,8-dimetoksy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

15

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, hvori sammensetningen omfatter fra 0–0,05 vekt-% av 6,8-dimetoksy-4-(1-metyletyl)-1-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

20

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 12, omfattende fra 2 mg til 6 mg baseekvivalent av N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diamin, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

25

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 13, hvori sammensetningen omfatter N-(3,5-dimetoksyfenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)kinoksalin-6-yl]etan-1,2-diaminbase.

30

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 som er filmbelagt med et vannbasert filmbelegg.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, hvori det vannbaserte filmbelegget er et PVA-basert system for umiddelbar frigjøring, uten polyetylenglykol.
17. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 14 for  
5 anvendelse i kreftbehandlingen, hvori medikamentet skal administreres daglig i 3 uker (3 uker på), etterfulgt av 1 uke hvori sammensetningen ikke administreres (1 uke av), og gjenta denne syklusen med 3 uker på, 1 uke av.
18. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 14 for  
10 anvendelse i kreftbehandlingen, hvori medikamentet skal administreres daglig i 1 uke (1 uke på), etterfulgt av 1 uke hvori sammensetningen ikke administreres (1 uke av), og gjenta denne syklusen med 1 uke på, 1 uke av.
19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 14 for  
15 anvendelse i kreftbehandlingen, hvori sammensetningen skal administreres daglig.
20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori sammensetningen skal administreres én gang daglig.
- 20 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20,  
(i) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori den daglige dosen er 6 mg baseekvivalent;  
(ii) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori den daglige dosen er 7 mg baseekvivalent;  
25 (iii) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori den daglige dosen er 8 mg baseekvivalent; eller  
(iv) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori den daglige dosen er 9 mg baseekvivalent.
- 30 22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21  
(i) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori kreften er blærekreft;  
(ii) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori kreften er urotelkreft;  
(iii) for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori kreften er metastatisk urotelkreft;

(iv) for anvendelse i kreftbehandlingen hvori kreften er kirurgisk uresektabel  
urotelkreft;

(v) for anvendelse i kreftbehandlingen hvori kreften er kolangiokarsinom; eller

(vi) for anvendelse i kreftbehandlingen hvori kreften er ikke-muskel-invasiv

5 blærekreft.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22, deler (ii) til (vi) for anvendelse i  
kreftbehandlingen, hvori kreften er en kreft med FGFR-genomiske endringer.

10 24. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 23 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori  
de FGFR-genomiske endringene er translokasjoner, fusjoner og/eller mutasjoner.

25. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori  
endringen er en FGFR3-TACC3-translokasjon.

15

26. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori  
endringen er en mutasjon.

20 27. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 26 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori  
mutasjonen er R248C.

28. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 26 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori  
mutasjonen er S249C.

25 29. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 for  
anvendelse i kreftbehandlingen, hvori kreften er fremskredet eller ildfast ikke-småcellet  
lungekreft (NSCLC), brystkreft, glioblastoma multiforme, urotelkreft, eggstokkreft, hode- og  
halskreft, spiserørkreft, magekreft og kolangiokarsinom.

30 30. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 for  
anvendelse i kreftbehandlingen hvori kreften er multippelt myelom, myeloproliferative lidelser,  
endometrialkreft, prostatakreft, blærekreft, lungekreft, eggstokkreft, brystkreft, magekreft,  
tykktarmskreft og oralt plateepitelkarsinom.

31. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 for anvendelse i kreftbehandlingen, hvori kreften er endometrial-, eggstokk-, mage-, hepatocellulær-, livmor-, livmorhals- og tykktarmskreft.

5 32. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 for anvendelse i kreftbehandlingen eller tilstanden formidlet av en FGFR-kinase.