



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3337477 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 38/05 (2006.01)*
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 45/06 (2006.01)*
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00 (2006.01)*
A61K 31/5386 (2006.01) *A61P 43/00 (2006.01)*
A61K 31/69 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.04.11

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2023.02.01

(86) European Application Nr. 16756763.5

(86) European Filing Date 2016.08.19

(87) The European Application's
Publication Date 2018.06.27

(30) Priority 2015.08.19, GB, 201514760

(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 CONVALIFE (SHANGHAI) CO. LIMITED, Building 26, 1000 Zhangheng Road
Pudong New District, Shanghai 201203, Kina

(72) Inventor SHUTTLEWORTH, Stephen Joseph, KARUS THERAPEUTICS LTD Genesis
Building Library Avenue Harwell Campus, Oxfordshire OX11 0SG, Storbritannia
WHALE, Andrew David, KARUS THERAPEUTICS LTD Genesis Building Library
Avenue Harwell Campus, Oxfordshire OX11 0SG, Storbritannia

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS COMPRISING PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITORS AND A
SECOND ANTIPROLIFERATIVE AGENT**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/021038, WO-A1-2015/121657
ANTOINE HOLLEBECQUE ET AL: "A phase Ib trial of LY2584702 tosylate, a p70 S6 inhibitor, in
combination with erlotinib or everolimus in patients with solid tumours", EUROPEAN JOURNAL
OF CANCER, vol. 50, no. 5, 20 January 2014 (2014-01-20), pages 876-884, XP055313714,
AMSTERDAM, NL ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.006
HUA ZHONG ET AL: "Synergistic Effects of Concurrent Blockade of PI3K and MEK Pathways in
Pancreatic Cancer Preclinical Models", PLOS ONE, vol. 8, no. 10, 9 October 2013 (2013-10-09),
page e77243, XP055313720, DOI: 10.1371/journal.pone.0077243
LEHANG LIN ET AL: "Dual targeting of glioblastoma multiforme with a proteasome inhibitor
(Velcade) and a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (ZSTK474)", INTERNATIONAL
JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 44, 2 December 2013 (2013-12-02), pages 557-562,
XP055313636, GR ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo.2013.2205
JIANGCHUAN TAO: "Combined treatment of BTK and PI3K inhibitors synergistically disrupts
BCR-signaling, overcomes microenvironment-mediated survival and drug resistance in mantle cell
lymphoma", AACR ANNUAL MEETING 2013, 10 April 2013 (2013-04-10), pages 1-2,
XP055129363,

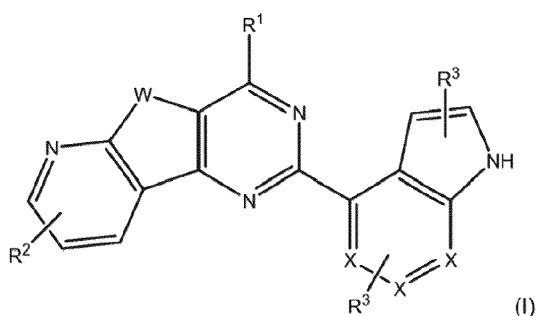
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP3337477

1

Patentkrav

- 5 **1.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon av en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst ett andre middel valgt fra gruppen som består av signaltransduksjonsveieinhibitorer, tumorimmunterapi, midler som inhiberer BCL2-familien av proteiner, midler som inhiberer Mcl-1, proteasominhibitorer, poly(ADP-ribose)-polymerase-(PARP)-inhibitorer, aromataseinhibitorer, abirateron og ARN-509:

Formel (I)

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

W er O, N-H, N-(C₁-C₁₀alkyl) eller S;

hver X er uavhengig CH eller N;

15

R¹ er en 5- til 7-leddet mettet eller umettet, eventuelt substituert heterosyklus som inneholder minst 1 heteroatom valgt fra N eller O;

R² er LY;

hver L er en direktebinding, C₁-C₁₀alkylen, C₂-C₁₀alkenylen eller C₂-C₁₀alkynylen;

Y er en eventuelt substituert kondensert, brodannet eller spirocyclisk ikke-aromatisk 5-leddet heterosyklus som inneholder opptil 4 heteroatomer valgt fra N eller O;

20

hver R³ er uavhengig H, C₁-C₁₀alkyl, halogen, fluor, C₁-C₁₀alkyl, O-C₁-C₁₀alkyl, NH-C₁-C₁₀alkyl, S-C₁-C₁₀alkyl, O-fluor-C₁-C₁₀alkyl, NH-acyl, NH-C(O)-NH-C₁-C₁₀alkyl, C(O)-NH-C₁-C₁₀alkyl, aryl eller heteroaryl;

25

signaltransduksjonsveieinhibitorene er valgt fra Ibrutinib, CC-292, CNX- 774, CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol,

EP3337477

2

PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932,

5 Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751, Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930, Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416, Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib, Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074,

10 CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tyrphostin, SSR128129E, MK-2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab, LY2584702, BID1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus, AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464, GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121,

15 AZD2014, INK128, Voxelis, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529, Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638, Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib,

20 Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283,

25 Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154 og Gandotinib;

tumorimmunoterapiene er valgt fra NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide, Pembrolizumab, Nivolumab,

30 Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A og Ipilimumab;

midlene som inhiberer BCL2-familien av proteiner er valgt fra ABT-737, ABT-263, Obatoclox, Venetoclox, Sabutoclox, AT101, HA14-1 og BAM7;

EP3337477

3

midlene som inhiberer Mcl-1 er UMI-77;
 proteasom-inhibitorer er valgt fra Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708,
 Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770 og Celastrol;
 poly-(ADP-ribose)-polymerase-(PARP)-inhibitorer er valgt fra Olaparib,
 5 Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-
 1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328 og A-966492; og
 aromataseinhibitorer er valgt fra Letrozole og Anastrozole.

2. Sett omfattende minst én forbindelse av formel I eller et farmasøytisk
 10 akseptabelt salt derav og minst ett andre middel valgt fra gruppen som består
 av signaltransduksjonsveihinhibitorer, tumorimmunterapiene, midler som
 inhiberer BCL2-familien av proteiner, midler som inhiberer Mcl-1,
 proteasom-inhibitorer, poly-(ADP-ribose)-polymerase-(PARP)-inhibitorer,
 aromataseinhibitorer, abirateron og ARN-509, som et kombinert preparat for
 15 samtidig, sekvensiell eller separat anvendelse i terapi, hvori:
 signaltransduksjonsveihinhibitorer er valgt fra Ibrutinib, CC-292, CNX- 774,
 CG11746, LFM-A13, RN486, R788 (Fostamatinib), R406, GS-9973, Piceatannol,
 PRT062607, BMX-IN-1, Ceritinib, Crizotinib, TAE684, AP26113, Alectinib, PF-
 06463922, GSK1838705A, AZD3463, ASP3016, Trastuzumab, Cetixumab,
 20 Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab, Gefitinib, Erlotinib,
 Lapatinib, AP26113, Sorafenib, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, AZD2932,
 Dovitinib, LY2874455, Foretinib, Vandetanib, SKLB1002, BMS-794833, Ki8751,
 Apatinib, AEE788, Tivozanib, Brivanib, ENMD-2076, Lenvatinib, OSI-930,
 Pazopanib, RAF265, CYC116, PD173074, KRN633, Cabozantinib, ZM306416,
 25 Golvatinib, ZM323881, Semaxanib, SAR131675, MGCD-265, Orantinib,
 Vantanalib, Cediranib, Regorafenib, Ponatinib, BGJ398, Nintedanib, PD173074,
 CH5183284, LY2874455, AZD4547, Danusertib, Tyrphostin, SSR128129E, MK-
 2461, Brivanib, TSU-68, Cabozantinib, PD153035, Bevacizumab, Ranibizumab,
 LY2584702, BID1870, PF-4708671, AT7867, AT13148, Sirolimus, Everolimus,
 30 AZD8055, Temsirolimus, MHY1485, Zotarolimus, KU-0063794, ETO-46464,
 GDC-0349, XL388, WYE-354, WYE-125132, WAY-600, WYE-687, PP121,
 AZD2014, INK128, Voxelotin, Ridaforolimus, Torkinib, OSI-027, Palomid 529,
 Vemurafenib, Dabrafenib, Sorafenib, PLX-4720, LY3009120, RAF265, AZ638,

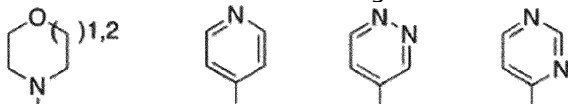
EP3337477

4

Encorafenib, GDC-0879, CEP-32496, TAK-632, ZM-336372, NVP-BHG712, SB590885, GW5074, Trametinib, Selumetinib, PD0325901, U0126, PD184352, GDC-0623, BI-847325, Cobimetinib, PD98059, BIX-02189, Binimetinib, Pimasertib, CL-327, AZD8330, TAK-733, PD318088, Redametinib, Imatinib, 5 Dasatinib, Saracatinib, Nilotinib, Ponatinib, PD173955, Danusertib, AT9283, GNF-5, GZD824, KW-2449, DCC-2036, NVP-BHG712, GNF-2, Baferinib, Degrasyn, SCH772984, XMD8-92, FR-180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, Ulixertinib, Pacritinib, Tofacitinib, AZD1480, Ruxolitinib, Fedratinib, AT9283, Cerdulatinib, Filgotinic, Go6976, AG-490, Momelotinib, GLPG0634, ZM039923, 10 ZL019, Curcumol, CEP-33779, AZ-960, TG1011209, NVP-BSK805, Baricitinib, AP1066, WHI-P154 og Gandotinib; tumorimmunterapiene er valgt fra NLG919, INCB024360, Indoximod, Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide, Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-224, MSB0010718C, Atezolizumab, MEDI4736, MPDL3280A og 15 Ipilimumab; midlene som inhiberer BCL2-familien av proteiner er valgt fra ABT-737, ABT-263, Obatoclox, Venetoclox, Sabutoclox, AT101, HA14-1 og BAM7; midlene som inhiberer Mcl-1 er UMI-77; proteasominhibitorene er valgt fra Carfilzomib, Bortezomib, MG-132, MLN9708, 20 Ixazomib, ONX-0914, Oprozomib, PI-1840, CEP-18770 og Celastrol; poly-(ADP-ribose)-polymerase-(PARP)-inhibitorene er valgt fra Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Inipararib, Talazoparib, G007-LK, NU1025, AG-14361, INO-1001, UPF-1069, AZD-2461, PJ34, ME0328 og A-966492; og aromataseinhibitorene er valgt fra Letrozole og Anastrozole.

25

3. Sammensetningen eller settet ifølge krav 1 eller 2, hvori R^1 er representert av en hvilken som helst av de følgende strukturene:



30

4. Sammensetningen eller settet ifølge krav 1 eller 2, hvori R^1 er morfolin.

EP3337477

5

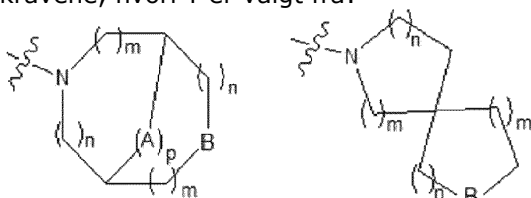
5. Sammensetningen eller settet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori W er O eller S, fortrinnsvis hvori W er O.

5 6. Sammensetningen eller settet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori X er CH, og/eller hvori R³ er H.

7. Sammensetningen eller settet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori L er C₁-C₁₀alkylen, fortrinnsvis metylen.

10 8. Sammensetningen eller settet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori Y inneholder ett eller to heteroatomer, fortrinnsvis to heteroatomer.

15 9. Sammensetningen eller settet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori Y er valgt fra:



Formel A eller **Formel B**

hvori:

20 A er valgt fra O, S, NR⁴ eller eventuelt substituert C₁-C₃alkylen, C₂-C₃alkenylene eller C₂-C₃alkynylene;

B er NR⁴, O eller CH₂;

hvori R⁴ er H eller eventuelt substituert C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl eller C₂-C₁₀alkynyl;

p er valgt fra 0 eller 1;

25 hver m er uavhengig valgt fra 0, 1 eller 2; og

hver n er uavhengig valgt fra 1, 2 eller 3.

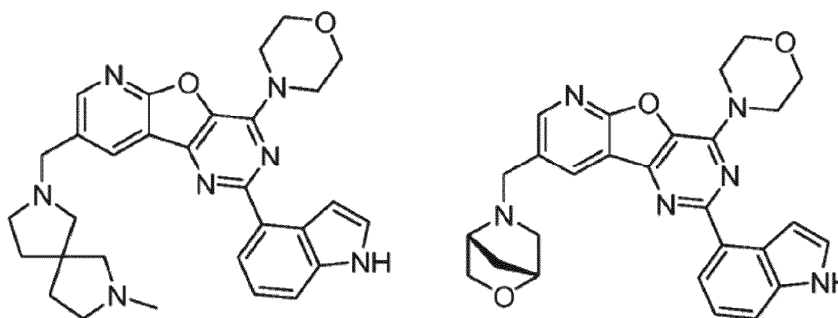
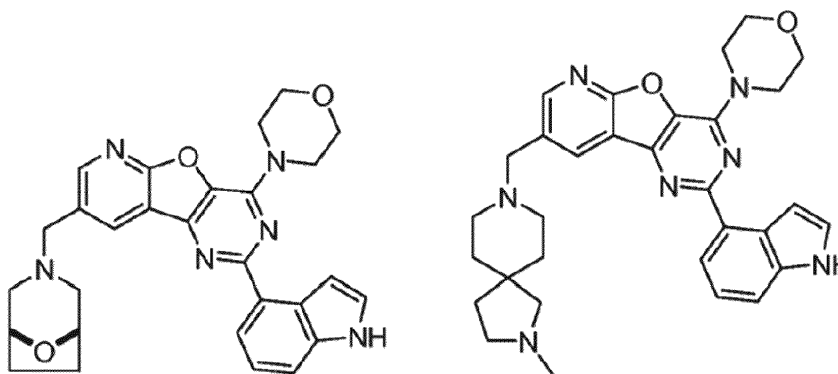
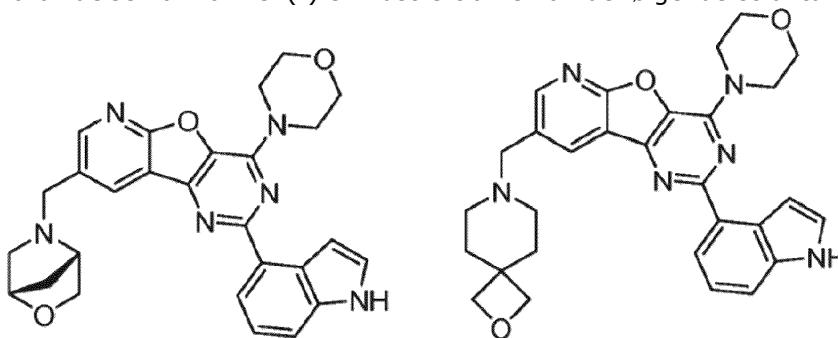
EP3337477

6

10. Sammensetningen eller settet ifølge krav 9, hvori A er O eller C₁-C₃alkylen, fortrinnsvis metylen, og/eller hvori B er O eller CH₂, fortrinnsvis O.

11. Sammensetning eller sett ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen av formel (I) er illustrert av en av de følgende strukturene:

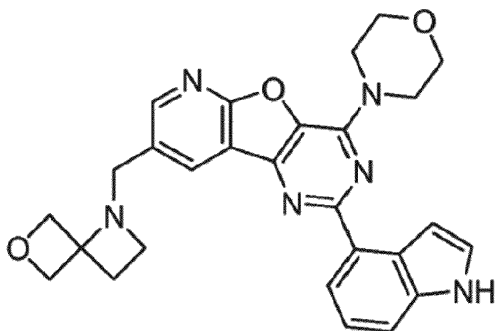
5



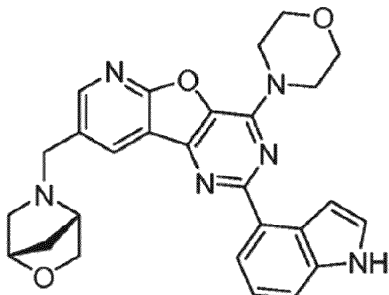
10

EP3337477

7



fortrinnsvis hvori forbindelsen av formel (I) er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

12. Sammensetning eller sett ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det andre midlet er valgt fra en proteasominhibitor, en p70S6K-inhibitor, en BTK- og Tec-familieinhibitor og en MEK1-inhibitor, fortrinnsvis hvori det andre midlet er valgt fra Bortezomib, LY2584702, Ibrutinib og Selumetinib.

10

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en sammensetning eller sett som definert i et hvilket som helst foregående krav, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

15

14. Sammensetning eller sett ifølge et hvilket som helst foregående krav, for anvendelse i terapi.

15. Sammensetning eller sett for anvendelse ifølge krav 14, hvori terapien er av kreft, fortrinnsvis hvori kreften involverer en solid svulst eller er en hematologisk

EP3337477

8

kreft.

16. Sammensetning eller sett for anvendelse ifølge krav 15, hvori kreften er en leukemi eller en PTEN-negativ solid svulst.