



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3362066 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07H 19/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

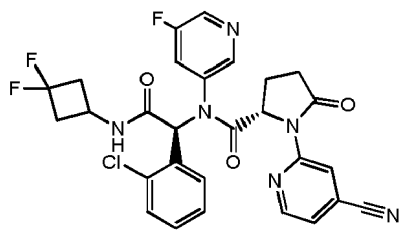
(45)	Translation Published	2022.01.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	16856278.3
(86)	European Filing Date	2016.10.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.22
(30)	Priority	2015.10.15, US, 201562242282 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ;MD
(73)	Proprietor	Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(72)	Inventor	AGRESTA, Samuel, V., 24 Coolidge Road, Lexington, MA 02420, USA VISWANADHAN, Krishnan, 19 Michael Lane, East Hanover, NJ 07936, USA DIMARTINO, Jorge, 1610 Fairway Drive, Belmont, CA 94002, USA CHOPRA, Vivek Saroj, Kumar, 12 Highcrest Lane South, San Francisco, CA 94080, USA MACBETH, Kyle, J., 1356 Stevenson Street, San Francisco, CA 94103, USA KNIGHT, Robert, Douglas, 543 Plainfield Avenue, Berkeley Hts., NJ 07922, USA KENVIN, Laurie, 130 Summerhill Court, New Hope, PA 18938, USA XU, Qiang, 40 Bernard Drive, Basking Ridge, NJ 07920, USA

(54)	Title	COMBINATION THERAPY FOR TREATING MALIGNANCIES
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/138839 US-A1- 2009 286 752 US-A1- 2013 190 249 US-A1- 2014 094 503 ERICA HANSEN ET AL: "AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo", BLOOD, vol. 124, no. 21, 4 December 2014 (2014-12-04), page 3734, XP055342511, US ISSN: 0006-4971 ASHKAN EMADI ET AL: "Presence of isocitrate dehydrogenase mutations may predict clinical response to hypomethylating agents in patients with acute myeloid leukemia : Response to DNMTIs in mIDH AML", AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 90, no. 5, 27 February 2015 (2015-02-27), pages E77-E79, XP055586933, US ISSN: 0361-8609, DOI: 10.1002/ajh.23965 IM ET AL.: 'DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies' LEUKEMIA vol. 28, no. 9, 2014, pages 1774 - 1783, XP055376926

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 mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og et DNA demetyleringsmiddel for bruk i en fremgangsmåte for behandling av en hematologisk malignitet, omfattende administrering til et individ av den mutante isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren og DNA demetyleringsmidlet, hvori den mutante IDH1-inhibitoren er (S)-N-((S)-1-(2-klorfenyl)-2-((3,3-difluorcyklobutyl)amino)-2-oksoetyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluorpyridin-3-yl)-5-oksopyrrolidin-2-karboksamid, (FORBINDELSE 2) med følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, oppløsning, tautomer, stereoisomer, isotopolog eller en polymorf derivat, og hvori den hematologiske maligniteten er en malignitet **karakterisert ved at** tilstedeværelsen av en mutant allel av IDH1.

2. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori IDH1-mutasjonen er en IDH1 R132X-mutasjon.

3. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori IDH1-mutasjonen er en IDH1 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S eller R132GF mutasjon.

4. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori maligniteten er akutt myelogen leukemi (AML), myelodysplastisk syndrom (MDS), myeloproliferative neoplasmer (MPN), kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML), B-akutt lymfatisk leukemi (B-ALL) eller lymfom.

5. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori maligniteten er akutt myelogen leukemi (AML).

6. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori AML er tidligere ubehandlet AML.

7. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i en fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori AML er nylig diagnostisert AML.

8. Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 20 til 2000 mg/dag, eller

hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 50 til 500 mg/dag, eller
 hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 50 mg/dag, eller
 hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 75 mg/dag, eller
 hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 100 mg/dag.

- 9.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori dosen av FORBINDELSE 2 er omtrent 500 mg/dag.
- 10.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori DNA-demetyleringsmidlet er azacitidin.
- 11.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori dosen av azacitidin er omtrent 50 til omtrent 500 mg/m²/dag.
- 12.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori dosen av azacitidin er omtrent 50 til omtrent 200 mg/m²/dag.
- 13.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitor og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori dosen av azacitidin er omtrent 50 mg/m²/dag, eller
- hvori dosen av azacitidin er omtrent 60 mg/m²/dag, eller
hvori dosen av azacitidin er omtrent 75 mg/m²/dag.
- 14.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori FORBINDELSE 2 og azacitidin administreres samtidig, eller hvori FORBINDELSE 2 og azacitidin administreres sekvensielt.
- 15.** Mutant isositrat dehydrogenase 1 (IDH1)-inhibitoren og DNA-demetyleringsmidlet for bruk i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori azacitidin administreres i sykluser, fortrinnsvis, hvori azacitidin administreres subkutan i 7 dager av hver 28-dagers behandlingssyklus.