(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3423061 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/513 (2006.01) ***A61K 31/4412 (2006.01)*** ***A61K 31/685 (2006.01)***
A61K 31/44 (2006.01) ***A61K 31/675 (2006.01)*** ***A61P 35/00 (2006.01)***

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.11.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.07
(86)	European Application Nr.	17760400.6
(86)	European Filing Date	2017.02.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.09
(30)	Priority	2016.03.02, SE, 1650274 2016.09.08, SE, 1651204
(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	Medivir Aktiebolag, P.O. Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige
(72)	Inventor	ALBERTELLA, Mark, C/o Medivir Ab Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige ENEROTH, Anders, C/o Medivir AB Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige KLASSON, Björn, C/o Medivir AB Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige ÖBERG, Fredrik, C/o Medivir AB Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige ÖHD, John, C/o Medivir AB Box 1086, 141 22 Huddinge, Sverige
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **COMBINATION THERAPY WITH SORAFENIB OR REGORAFENIB AND A PHOSPHORAMIDATE PRODRUG OF TROXACITABINE**

(56) References Cited:

WO-A1-2015/081297, WO-A1-2016/030335, WO-A2-02/30922, WO-A2-2005/009961, WO-A2-2015/081133,

RICHARD BETHELL ET AL: "Selective targeting of the liver with nucleotide prodrugs for the treatment of liver cancers", 10 September 2016 (2016-09-10), pages 1 - 1, XP055624756, Retrieved from the Internet <URL:https://www.medivir.com/media/1198/nucleotide-prodrugs-for-the-treatment-of-liver-cancers.pdf> [retrieved on 20190920]

ROBERT H. CARLSON: "Regorafenib Improves Survival for Unresectable Liver Cancer :", ONCOLOGY TIMES, vol. 38, no. 16, 25 August 2016 (2016-08-25), pages 27, XP055627531, ISSN: 0276-2234, DOI: 10.1097/01.COT.0000494623.19371.ce

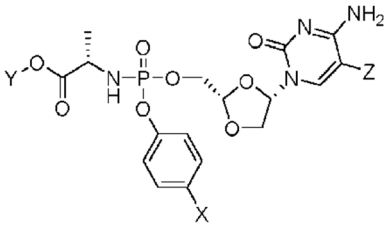
LLOVET J M ET AL: "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, - NEJM -, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, vol. 359, no. 4, 24 July 2008 (2008-07-24), pages 378 - 390, XP009185548, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMOA0708857

MEHELLOU, Y. ET AL.: "Aryloxy Phosphoramidate Triesters: a Technology for Delivering Monophosphorylated Nucleosides and Sugars into Cells", CHEM. MED. CHEM., vol. 4, no. 11, 2009, pages 1779 - 1791, XP055414112, ISSN: 1860-7187

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. Fosforamidatprodrug av troksacitabin med formelen:



hvori

a) X er H, Y er 2-propylpentyl og Z er H;

b) X er H, Y er (S)-pentan-2-yl og Z er H;

c) X er Br, Y er (S)-pentan-2-yl og Z er H;

d) X er H, Y er (R)-sek-butyl og Z er H;

e) X er H, Y er 2-etylbutyl og Z er H;

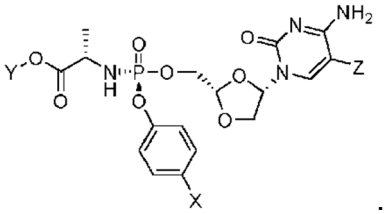
f) X er syklopropyl, Y er (S)-pentan-2-yl og Z er H; eller

g) X er t-butyl, Y er (S)-pentan-2-yl og Z er H.

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i kombinasjon med et målrettet terapeutisk middel som velges fra sorafenib og regorafenib, i behandlingen av leverkreft eller levermetastaser.

2. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 1, hvor det målrettede terapeutiske midlet er sorafenib.

3. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori fosforamidatprodruget av troksacitabin har stereokjemien:



.

4. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori X er Br, Y er (S)-pentan-2-yl og Z er H.

5. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sorafenib- og fosforamidatprodruget av troksacitabin hver administreres daglig (som QD, BID eller TID) på den samme dagen.

6. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 5, hvori sorafenib- og fosforamidatprodruget av troksacitabin leveres sammen i en vanlig, oralt administrert doseringsenhet.

7. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 5, hvori sorafenib- og fosforamidatprodruget av troksacitabin administreres som separate oralt administrerte doseringsenheter.

8. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 7, hvori doseringsenheten(e) av sorafenib og doseringsenheten(e) av fosforamidatprodruget av troksacitabin administreres med minst 6 timers mellomrom på en hvilken som helst gitt dag.

9. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori sorafenib- og fosforamidatprodruget av troksacitabin administreres vekselvis i monoterapibehandlingssykluser på 1–28 dager, eventuelt ispedd behandlingsfrie perioder på 1–28 dager.

10. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge krav 9, hvori behandlingen starter med en sorafenibsyklus.

11. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori leverkreften er HCC eller intra-hepatisk kolangiokarsinom.

12. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori levermetastasen utledes fra kolorektal kreft.

13. Fosforamidatprodrug av troksacitabin for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori levermetastasen utledes fra brystkreft, spiserørskreft, lungekreft, melanom, bukspyttkjertelkreft eller magekreft.