



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3533449 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.09.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.12
(86)	European Application Nr.	17864975.2
(86)	European Filing Date	2017.10.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.09.04
(30)	Priority	2016.10.31, JP, 2016213072
(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	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku Tokyo 101- 8444, Japan
(72)	Inventor	MIYADERA, Kazutaka, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL Co. Ltd. 3 Okubo, Tsukuba- shi Ibaraki 300-2611, Japan AOYAGI, Yoshimi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL Co. Ltd. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, Japan HASAKO, Shinichi, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL Co. Ltd. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SELECTIVE INHIBITOR OF EXON 20 INSERTION MUTANT EGFR
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 722 332, WO-A1-2015/025936, EP-A1- 3 037 424 YASUDA, Hiroyuki: "Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer", The medical frontline, vol. 71, no. 8, August 2016 (2016-08), pages 1721-1725, XP055589103, ISSN: 0370-8241 JIA, Yong: "EGF816 Exerts Anticancer Effects in Non- Small Cell lung Cancer by Irreversibly and Selectively Targeting Primary and Acquired Activating Mutations in the EGF Receptor", Cancer Research, vol. 76, no. 6, 15 March 2016 (2016-03-15) , pages 1591-1602, XP009191015, YASUDA, Hiroyuki: "Structural, Biochemical, and Clinical Characterization of epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion mutations in Lung cancer", science Translational Medicine, vol. 5, no. 214-216, December 2013 (2013-12), pages 135-144, XP055589118, JARUSHKA NAIDOO ET AL: "Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib : EGFR Exon 20 Insertions", CANCER., vol. 121, no. 18, 10 June 2015 (2015-06-10), pages 3212-3220, XP55690478, US ISSN: 0008-543X, DOI: 10.1002/cncr.29493 HIRANO , Toshiyuki: "In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant: EGFR mutant in non-small lung cancer", Oncotarget, vol. 6, no. 36, 15 October 2015 (2015-10-15), pages 38787-38803, XP055589110,

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. Et antitumormiddel for anvendelse i behandlingen av en malign tumor i en pasient som uttrykker EGFR som har ekson-20 insersjonsmutasjon, hvor anti-tumormidlet omfatter en forbindelse valgt fra gruppen som består av:
 - 5 (S)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]-indolizin-8-yl)akrylamid;
 - (S)-N-(4-amino-6-metylen-5-(kinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)akrylamid;
 - (S,E)-N-(4-amino-6-metylen-5-(kinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido-
 - 10 [5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-klorakrylamid; og
 - (R)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]-indolizin-8-yl)-N-metylakrylamid,
 - eller et salt derav.
- 15 2. Antitumormidlet for anvendelse i henhold til krav 1, hvor forbindelsen er (S)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)-akrylamid.
- 20 3. Antitumormidlet for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor pasienten som uttrykker EGFR som har ekson-20 insersjonsmutasjon er en pasient med lungekreft, brystkreft, hode- og nakkekreft, hjernesvulst, livmorkreft, hematopoietisk tumor, eller hudkreft.
- 25 4. Antitumormidlet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor pasienten som uttrykker EGFR som har ekson-20 insersjonsmutasjon er en lungekreftpasient.
- 30 5. Antitumormidlet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor ekson-20 insersjonsmutasjonen er en mutasjon hvor én eller flere aminosyrer er satt inn i ekson-20-regionen.

- 6.** Antitumormidlet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor ekson-20 insersjonsmutasjonen er en mutasjon hvor 1 til 7 aminosyrer er satt inn i ekson-20-regionen.
- 5 **7.** Antitumormidlet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor ekson-20 insersjonsmutasjonen er en mutasjon hvor 1 til 4 aminosyrer er satt inn i ekson-20-regionen.
- 8.** Antitumormidlet for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene
 10 1 til 7, hvor ekson-20 insersjonsmutasjonen er V769_D770insASV, D770_N771insSVD, D770_N771insG, H773_V774insNPH, eller H773_V774insPH.
- 9.** En forbindelse valgt fra gruppen som består av:
 (S)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]-
 15 indolizin-8-yl)akrylamid;
 (S)-N-(4-amino-6-metylen-5-(kinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b]pyrrolizin-7-yl)akrylamid;
 (S,E)-N-(4-amino-6-metylen-5-(kinolin-3-yl)-7,8-dihydro-6H-pyrimido-
 [5,4-b]pyrrolizin-7-yl)-3-klorakrylamid; og
 20 (R)-N-(4-amino-6-metyl-5-(kinolin-3-yl)-8,9-dihydropyrimido[5,4-b]-indolizin-8-yl)-N-metylakrylamid,
 eller et salt derav, for anvendelse i behandlingen av en malign tumor i en pasient som uttrykker EGFR som har ekson-20 insersjonsmutasjon.