



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3651766 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

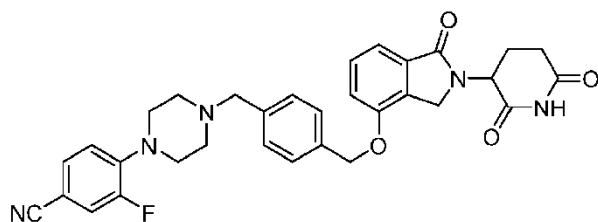
(45)	Translation Published	2024.12.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.11
(86)	European Application Nr.	18746444.1
(86)	European Filing Date	2018.07.09
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.20
(30)	Priority	2017.07.10, US, 201762530778 P 2017.11.30, US, 201762593185 P 2018.05.23, US, 201862675581 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
(73)	Proprietor	Celgene Corporation, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	ALEXANDER, Matthew, D., 12488 Carmel Cape, San Diego, CA 92130, USA ARTMAN, Gerald, D., III, 8 Halls Mill Road, Asbury, NJ 08802, USA BRAY, Gordon, L., 301 Main Street Unit 8c, San Francisco, CA 94105, USA CARMICHAEL, James, 11 Cherry Tree Lane, Edwalton, Nottingham NG124AL, Storbritannia CARRANCIO, Soraya, 5205 Fiore Terrace Apt. B419, San Diego, CA 92122, USA CATHERS, Brian E., 10040 Branford Road, San Diego, CA 92129, USA CORREA, Matthew, D., 9025 Three Seasons Road, San Diego, CA 92126, USA HANSEN, Joshua, 5633 Bellevue Avenue, La Jolla, CA 92037, USA HAVENS, Courtney, G., 3504 Felton Street, San Diego, CA 92104, USA KERCHER, Timothy, S., 1829 Caleta Trail, Longmont, CO 80504, USA LOPEZ-GIRONA, Antonia, 8959 January Place, San Diego, CA92122, USA LU, Xiaoling, 3 Runnymede Court, Whippany, NJ 07981, USA MAN, Hon-Wah, 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540, USA NAGY, Mark, A., 345 Willowspring Drive N., Encinitas, CA 92024, USA NARLA, Rama, K., 5157 Great Meadow Drive, San Diego, CA 92130, USA PICCOTTI, Joseph, R., 742 Rihely Place, Encinitas, CA 92024, USA PIERCE, Daniel, W., 3406 Lodge Drive, Belmont, CA 94002, USA TAVARES-GRECO, Paula, A., 217 Everett Rd., Parsippany, NJ 07054, USA WHITEFIELD, Brandon, W., 6406 Friars Road Suite 335, San Diego, CA92108, USA WONG, Lilly, L., 871 Viva Court, Solana Beach, CA 92075, USA ZOU, Nanfei, 66 Woodland Avenue, Fanwood New Jersey 07023, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

-
- (54) Title **4-(4-(4-(((2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-YL)-L-OXOISOINDOLIN-4-YL)OXY)METHYL)BENZYL)PIPERAZIN-L-YL)-3-FLUOROBENZONITRILE AS ANTIPROLIFERATIVE COMPOUND**
- (56) References
Cited: WO-A1-2014/025960
 US-B2- 8 518 972
 MATYSKIELA MARY E ET AL: "A Cereblon Modulator (CC-220) with Improved Degradation of Ikaros and Aiolos", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,, vol. 61, no. 2, 20 April 2017 (2017-04-20), pages 535 - 542, XP002784904, DOI: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B01921
 S. VINCENT RAJKUMAR ET AL: "Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment", MAYO CLINIC PROCEEDINGS, vol. 91, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), US, pages 101 - 119, XP055513290, ISSN: 0025-6196, DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007

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

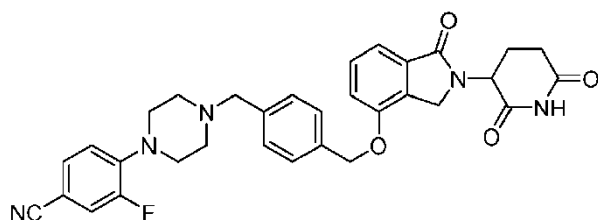
1. Forbindelse, hvori forbindelsen er forbindelse 1 av formel



1,

5 eller en enantiomer, blanding av enantiomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er forbindelse 1 av formel

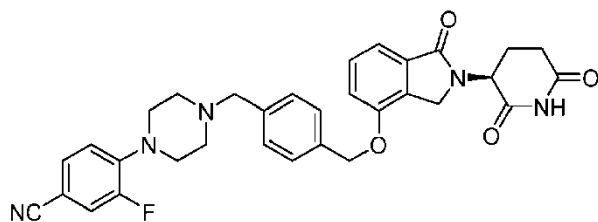


1.

10

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 1.

4. Forbindelse, hvori forbindelsen er forbindelse 2 av formel

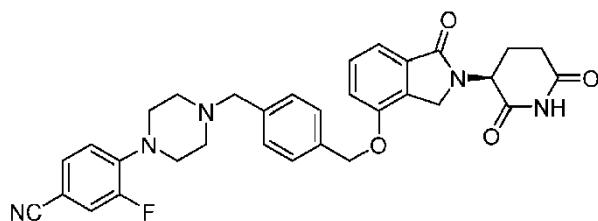


2,

15

eller en tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori forbindelsen er forbindelse 2 av formel



2.

6. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori forbindelsen er et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2.

5 7. Farmasøytisk sammensetning, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av
10 multippelt myelom, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen til en pasient med behov derav.

9. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori multippelt myelom er residiverende, refraktært eller resistent.

15 10. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori multippelt myelom er:

(i) refraktært eller resistent mot lenalidomid eller pomalidomid; eller
(ii) et multippelt myelom med høy risiko som er residiverende eller refraktært
20 overfor en, to eller tre tidligere behandlinger; eller
(iii) resistent mot én, to eller tre anti-multiple myelomterapier, hvori terapiene velges fra et CD38-monoklonalt antistoff, en proteasominhibitor og en immunmodulerende forbindelse; eller
(iv) karakterisert av en p53-mutasjon, ved homozygot sletting av p53, ved
25 aktivering av én eller flere onkogene drivere, eller ved én eller flere kromosomale translokasjoner.

11. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10(iv), hvori p53-mutasjonen er en Q331-, R273H-, K132N-, R337L-, W146-, S261T-,
30 E286K-, R175H, E258K- eller A161T-mutasjon; eller
hvori den ene eller flere onkogene driverne velges fra gruppen som består av C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, Syklin D1, og Syklin D; eller
hvori den kromosomale translokasjonen er t(14; 16), t(14;20), t(4; 14), t(11;14), t(6;20), t(20;22) eller t(16;22).

35 12. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori multippelt myelom er nylig diagnostisert multippelt myelom.

13. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori det nylig diagnostiserte multiple myelomet er nylig diagnostisert, transplantatkvalifisert multippelt myelom.

5 14. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 13, hvori forbindelsen administreres:

(i) som induksjonsterapi, konsolideringsterapi eller vedlikeholdsterapi;

(ii) i en mengde på fra ca. 0,1 til ca. 2 mg pr. dag; eller

10 (iii) på dagene 1 til 10 og dagene 15 til 24 i en 28 dagers syklus, på dagene 1 til 3 og dagene 15 til 18 i en 28 dagers syklus, på dagene 1 til 7 og dagene 15 til 21 i en 28 dagers syklus, på dagene 1 til 14 i en 21 dagers syklus, eller dagene 1 til 21 i en 28 dagers syklus.

15 15. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14(ii), hvori forbindelsen administreres i en mengde på ca. 1 mg per dag.

20 16. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 15, hvori fremgangsmåten videre omfatter administrering av et andre aktivt middel.

25 17. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16, hvori det andre aktive midlet er deksametason, daratumumab, en proteasominhibitor, en histondeacetylaseinhibitor, et kjemoterapimiddel, en Bcl-2-inhibitor, en Mcl-1-inhibitor, en BET-inhibitor eller en LSD-1-inhibitor eller en kombinasjon derav; eller hvori det andre aktive midlet er ACY241, AMG176, OTX015, 4-[2-(syklopropylmetoksy)-5-(metansulfonyl)fenyl]-2-metylisokinolin-1(2H)-on, 4-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-5-(3-fluor-4-metoksy-fenyl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyrimidin-4-yl]-2-fluor-benzonitri, syklofosfamid, deksametason, doksorubicin, etoposid, GSK525762A, MIK665, panobinostat, venetoclax eller vinkristin.

30 18. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16, hvori det andre aktive midlet er deksametason, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, en kombinasjon av deksametason og bortezomib, en kombinasjon av deksametason og daratumumab, eller en kombinasjon av deksametason og karfilzomib.

35 19. Forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 16, hvori det andre aktive midlet velges fra én eller flere av deksametason, bortezomib, karfilzomib og daratumumab.