



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3908281 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.31
(86)	European Application Nr.	20704117.9
(86)	European Filing Date	2020.01.08
(87)	The European Application's Publication Date	2021.11.17
(30)	Priority	2019.01.09, US, 201962790326 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
(73)	Proprietor	Celgene Corporation, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	WONG, Lilly, L., Celgene New Jersey Summit West 556 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIPROLIFERATIVE COMPOUNDS AND SECOND ACTIVE AGENTS FOR USE IN
TREATING MULTIPLE MYELOMA**

(56) References

Cited:

WO-A1-2019/006299, WO-A1-2019/014100

ANONYMOUS: "History of changes for study NCT03374085 A Safety, PK and Efficacy Study of
CC-92480 in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory
Mutiple Myeloma", CLINICALTRIALS.GOV ARCHIVE, 23 August 2018 (2018-08-23), pages 1 -
6, XP055678958, Retrieved from the Internet

<URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03374085?V_11=View#StudyPageTop>

[retrieved on 20200323], NOOKA AJAY K ET AL: "Mechanism of Action and Novel IMiD-Based
Compounds and Combinations in Multiple Myeloma", 20190101, vol. 25, no. 1, 1 January 2019
(2019-01-01), pages 19 - 31, XP009519484, ISSN: 1540-336X, DOI:
10.1097/PPO.0000000000000354

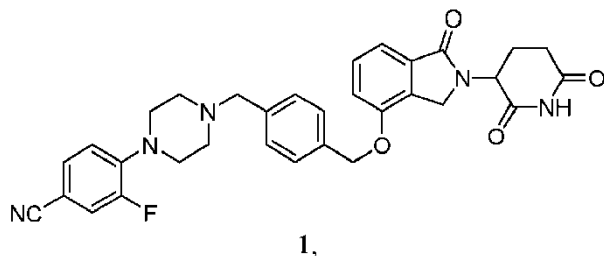
JOSHUA D. HANSEN ET AL: "Discovery of CRBN E3 Ligase Modulator CC-92480 for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 19 March 2020 (2020-03-19), US, XP055678492, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01928

ANONYMOUS: "Welcome to the R&D Deep Dive Series Multiple Myeloma CHANGING THE COURSE OF HUMAN HEALTH THROUGH BOLD PURSUITS IN SCIENCE", 24 March 2018 (2018-03-24), pages 1 - 108, XP055678973, Retrieved from the Internet <URL:https://s24.q4cdn.com/483522778/files/doc_presentations/MM_Deep_Dive_FINAL_DECK_PRINT_PDF.pdf> [retrieved on 20200324]

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/>

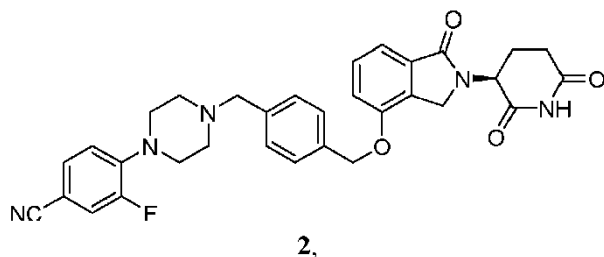
Patentkrav

1. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av multippelt myelom, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen i kombinasjon med et andre aktivt middel, hvori forbindelsen er forbindelse 1 av formel



- eller en enantiomer, blanding av enantiomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav; og hvori det andre aktive midlet er én eller flere av en BTK-inhibitor, en mTOR-inhibitor, en PIM-inhibitor, en IGF-1R-inhibitor, en MEK-inhibitor, en XPO1-inhibitor, en DOT1L-inhibitor, en EZH2-inhibitor eller en JAK2-inhibitor.

2. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av multippelt myelom, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen i kombinasjon med et andre aktivt middel, hvori forbindelsen er forbindelse 2 av formel



- eller en tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav; og hvori det andre aktive midlet er én eller flere av en BTK-inhibitor, en mTOR-inhibitor, en PIM-inhibitor, en IGF-1R-inhibitor, en MEK-inhibitor, en XPO1-inhibitor, en DOT1L-inhibitor, en EZH2-inhibitor eller en JAK2-inhibitor.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 2, hvori forbindelsen er forbindelse 2.
4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det andre aktive midlet er en MEK-inhibitor.
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 4, hvori MEK-inhibitoren er trametinib, trametinibdimetylsulfoksid, cobimetinib, binimetinib eller selumetinib, eller en

stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 5, hvori MEK-inhibitoren er trametinib eller trametinibdimetylsulfoksid; eventuelt administreres trametinib eller trametinibdimetylsulfoksid i en dose på ca. 1 mg, ca. 1,5 mg eller ca. 2 mg én gang daglig.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det andre aktive midlet er en EZH2-inhibitor.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 7, hvori EZH2-inhibitoren er

a) tazemetostat, 3-deazaneplanocin A (DZNep), EPZ005687, EI1, GSK126, UNC1999, eller sinefungin, eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav;

b) tazemetostat; eventuelt administreres tazemetostat i en dose på ca. 800 mg to ganger daglig; eller

c) UNC1999.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det andre aktive midlet er en BTK-inhibitor; særlig

hvor BTK-inhibitoren er ibrutinib, eller acalabrutinib, eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

hvor BTK-inhibitoren er ibrutinib;

hvor det andre aktive midlet er en mTOR-inhibitor; særlig

hvor mTOR-inhibitoren er rapamycin eller en analog derav (også kalt rapalog); eller

hvor mTOR-inhibitoren er everolimus;

hvor det andre aktive midlet er en PIM-inhibitor; særlig

hvor PIM-inhibitoren er LGH-447, AZD1208, SGI-1776 eller TP-3654, eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

hvor PIM-inhibitoren er LGH-447 eller et hydrokloridsalt av LGH-447;

hvor det andre aktive midlet er en IGF-1R-inhibitor; særlig

hvor IGF-1R-inhibitoren er linsitinib;

hvor det andre aktive midlet er en XPO1-inhibitor; særlig

hvor XPO1-inhibitoren er selineksor; eller

hvor det andre aktive midlet er en DOT1L-inhibitor; særlig

hvor i DOT1L-inhibitoren er SGC0946, eller pinometostat, eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor i DOT1L-inhibitoren er SGC0946; eller

5 hvor i DOT1L-inhibitoren er pinometostat;

hvor i det andre aktive midlet er en JAK2-inhibitor; særlig

hvor i JAK2-inhibitoren er fedratinib, ruksolitinib, baricitinib, gandotinib, lestaurtinib, momelotinib eller pacritinib, eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer, tautomer, isotopolog eller farmasøytisk akseptabelt salt derav;

10 eller

hvor i JAK2-inhibitoren er fedratinib.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor i det multiple myelomet er residiverende, refraktært eller resistent; spesielt hvor i det multiple

15 myelomet er refraktært eller resistent mot lenalidomid; eller hvor i det multiple myelomet er refraktært eller resistent mot pomalidomid.

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor i det multiple myelomet er nylig diagnostisert multippelt myelom.

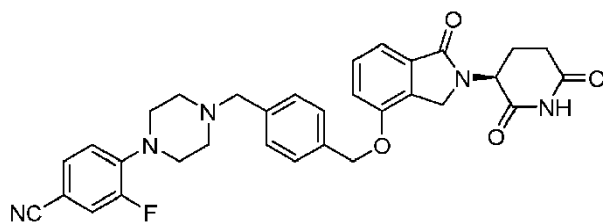
20

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor i fremgangsmåten videre omfatter administrering til pasienten av et ytterligere aktivt middel.

25 13. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvor i det ytterligere aktive midlet er deksametason; eller hvor i det ekstra aktive midlet er bortezomib.

14. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av residiverende eller refraktært multippelt myelom, hvor i fremgangsmåten omfatter administrering til en

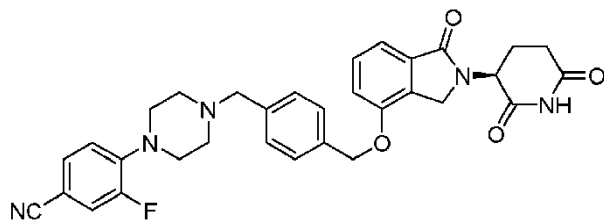
30 pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen i kombinasjon med (i) trametinib eller trametinibdimetylsulfoksid og (ii) deksametason, hvor i forbindelsen er forbindelse 2 av formel



2,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av residiverende eller refraktært multippelt myelom, hvori fremgangsmåten omfatter administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen i kombinasjon med (i) tazemetostat og (ii) deksametason, hvori forbindelsen er forbindelse 2 av formel



2,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.