

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3612524 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

24.09.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

28.08.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 405/14 (2006 . 01)
A61K 31/506 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18722731.9

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

20.04.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

26.02.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

20.04.2018 PCT/IB2018052745

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.04.2017 GB GB201706327

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 2-9, Kanda Tsukasa-machi Chiyoda-ku , Tokyo 101-8535 , (JP)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• READER, Michael, 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge CB4 0QA , (GB)

2• WILSHER, Nicola Elizabeth, 436 Cambridge Science Park Milton Road , Cambridge CB4 0QA , (GB)

3• SAUNDERS, Mark Henry, 111 Innovation Drive Milton Park , Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ , (GB)

4• BAGULEY, Paul Anthony, 111 Innovation Drive Milton Park , Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ , (GB)

5• LINDLEY, Colin Thomas, 111 Innovation Drive Milton Park , Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ , (GB)

6• MELLING, Robert Craig, 111 Innovation Drive Milton Park , Abingdon Oxfordshire OX14 4RZ , (GB)

7• ADAMCZYK, Bozena Ewa, Via Alessandro Fleming 4 , 37135 Verona , (IT)

8• SCARATI, Mirka, Via Alessandro Fleming 4 , 37135 Verona , (IT)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30 , 1302 Copenhagen , (DK)

(54)

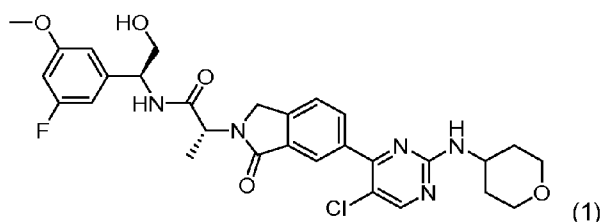
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

6-PYRIMIDIINI-ISOINDOLIJOHDANNAINEN ERK1/2:N ESTÄJÄNÄ

6-PYRIMIDIN-ISOINDOLE DERIVATIVE AS ERK1/2 INHIBITOR

Patenttivaatimukset

1. (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidi, jolla on kaava (1):



tai sen tautomeerimuoto kiteisessä muodossa, joka on 50–100-prosenttisesti kiteinen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidi, joka on vähintään 55-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 60-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 70-prosenttisesti kiteinen, vähintään 80-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 90-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 95-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 98-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 99-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 99,5-prosenttisesti kiteinen tai vähintään 99,9-prosenttisesti kiteinen.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jonka röntgenjauhediffraktiokuvio on **tunnettu** suurten huippujen esiintymisestä diffraktiokulmissa 14,0° ja/tai 20,6° ja/tai 24,0° ja/tai 24,2° (±0,2°).

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jonka

röntgenjauhediffraktiokuvio on **tunnettu** suurten huippujen esiintymisestä taulukon A mukaisissa diffraktiokulmissa ja mukaisin tasojen välein:

Taulukko A	
Diffraktiokulma (°)	Suhteellinen intensiteetti
14,0	100
20,6	85
24,0	74
24,2	71

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jonka röntgenjauhediffraktiokuvio on **tunnettu** yhden tai useamman muun huipun esiintymisestä taulukon B mukaisissa diffraktiokulmissa ja mukaisin tasojen välein.

Taulukko B	
Diffraktiokulma (°)	Suhteellinen intensiteetti
8,8	23
13,0	23
13,8	39
14,4	20
17,3	22
19,3	36
21,3	45
28,7	22

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen $(2R)$ -2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-N-[(1S)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jolla on huippuja olennaisilta osin samoissa diffraktiokulmissa kuin kuvion 2 esittämässä röntgenjauhediffraktiokuviossa tai jonka röntgenjauhediffraktiokuva on olennaisesti kuvion 2 mukainen.

7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen $(2R)$ -2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-N-[(1S)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jolla ilmenee endoterminen tapahtuma, jonka alkulämpötila on 100–110 °C (erityisesti 101–108 °C), kun sille tehdään differentiaalipyyhkäisykalorimetria.

8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen $(2R)$ -2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-N-[(1S)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, jolla ilmenee endoterminen tapahtuma, jonka huippu on 110–125 °C:ssa (erityisesti 111–113 °C), kun käytetään differentiaalipyyhkäisykalorimetriaa, tai jonka paino laskee 85–130 °C:ssa (esimerkiksi 90–120 °C:ssa) termogravimetrinen analyysin jälkeen.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen kiteinen muoto, joka on hydraatti.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen kiteinen muoto, joka on monohydraatti.

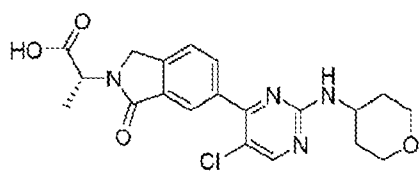
11. Menetelmä $(2R)$ -2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yyli)-N-[(1S)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteisen muodon valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää seuraavat:

- (i) muodostetaan (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin happoadditiosuolan vesisuspensio ja sekoitetaan suspensiota 25–75 °C:n lämpötilassa riittävän pitkään, jotta happoadditiosuolan disproportinaatio ja (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteisen muodon muodostuminen tapahtuvat, minkä jälkeen kiteinen muoto eristetään; tai
- (ii) muodostetaan (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin amorfisen muodon vesisuspensio, jolloin vesisuspensio on puskuroimaton tai puskuroitu pH-arvoon 1,75–7,25, ja sekoitetaan vesisuspensiota 25–55 °C:n lämpötilassa niin kauan, että (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksihydrofenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin amorfinen muoto voi muuttua (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksihydrofenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin kiteiseksi muodoksi, minkä jälkeen kiteinen muoto eristetään.

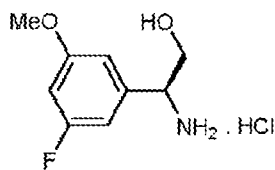
12. (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin amorfinen hydrokloridi-, sulfaatti-, napadisylaatti (naftaleeni-1,5-disulfonaatti)-, edisylaatti (etaanidisulfonaatti)-, tosylaat (p-tolueenisulfonaatti)-, mesylaatti (metaanisulfonaatti)-, naftaleeni (2-naftaleenisulfonaatti)-, besylaatti (bentseenisulfonaatti)-, isetionaatti (2-hydroksietaanisulfonaatti)-, esylaatti (etaanisulfonaatti)- tai hydrobromidisuola.

13. Menetelmä (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaaniamidin valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää kaavan (2) mukaisen yhdisteen ja kaavan (3) mukaisen yhdisteen

5



(2)

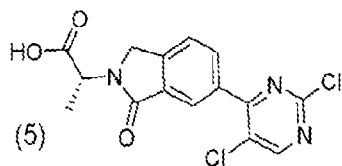


(3)

saattamisen reagoimaan aproottisessa liuotimessa, kun läsnä on tertiääristä amiiniemästä, jolloin esimerkiksi tertiäärinen amiiniemäs on di-isopropyylietyyliamiini (DIPEA), ja amidisidoksia edistävää ainetta, jolloin amidisidoksia edistävä aine valitaan *N,N,N',N'*-tetrametyyli-*O*-(7-atsabentsotriatsol-1-yyli)uroniumheksafluorifosfaatin (HATU) ja 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidin (EDCI) joukosta.

14. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hydroksietyyli]propaniamidin, jolla on kaava (1), valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää seuraavat:

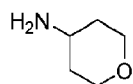
a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (5):



(5)

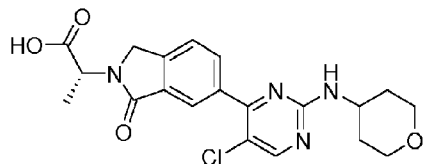
(5)

reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava (6)



(6)

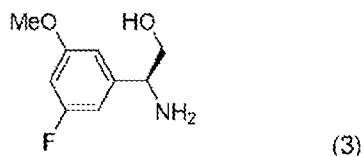
jolloin saadaan yhdistettä, jolla on kaava (2):



(2)

ja

b) saatetaan kaavan (2) mukainen yhdiste reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava (3):



jolloin saadaan kaavan (1) mukaista yhdistettä, minkä jälkeen muodostetaan valinnaisesti sen suola tai kiteinen muoto.

15. Lääkekoostumus, joka käsittää (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hidroksietyyli]propaaniamidia ja vehikkeliä, joka on valittu seuraavista:

- C₂₋₄-alkoholi
 - polyeetteriyhdiste
 - pitkäketjuisten C₈–C₁₈-rasvahappojen monoesterit glyserolin tai propyleeniglykolin kanssa
 - pitkäketjuisten C₈–C₁₀-rasvahappojen di- tai triglyseridit;
- ja niiden seokset; ja valinnaisesti ionitonta pinta-aktiivista ainetta.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukaisen (2*R*)-2-(6-{5-kloori-2-[(oksan-4-yyli)amino]pyrimidin-4-yyli}-1-okso-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yyli)-*N*-[(1*S*)-1-(3-fluori-5-metoksifenyyli)-2-hidroksietyyli]propaaniamidin kiteinen muoto, patenttivaatimuksen 12 mukainen amorfinen suola tai patenttivaatimuksen 15 mukainen lääkekoostumus käytettäväksi

(a) lääkinnässä tai

(b) ERK1/2:n välittämien sairauksien tai tautitilojen ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(c) syöpäsairauksien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(d) hepatosellulaarisen karsinooman, melanooman, ruokatorven, munuaisten, paksusuolen, kolorektaalisen, keuhkojen, esim. mesoteliooman tai keuhkojen adenokarsinooman, rinnan, virtsarakon, maha-suolikanavan, munasarjan tai eturauhasen syövän joukosta valittujen sairauksien tai tautitilojen ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(e) tässä kuvattujen sairauksien tai tautitilojen ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

- (f) sellaisen sairauden tai sellaisten tautitilojen ennaltaehkäisyssä tai hoidossa, jossa tai joissa on mutantti Ras, mutantti BRAF tai mutantti MEK; tai
- (g) syövän ennaltaehkäisyssä tai hoidossa, jolloin yhdistettä tai koostumusta käytetään yhdessä yhden tai useamman muun yhdisteen tai hoidon kanssa; tai
- (h) hematologisten pahanlaatuisten kasvainten ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai
- (i) leukemioiden ja lymfoomien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai
- (j) hematologisten pahanlaatuisten kasvainten ja niihin liittyvien lymfaattisten sairauksien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa (esimerkiksi akuutti lymfosyyttinen leukemia [ALL], krooninen lymfosyyttinen leukemia [CLL], B-solulymfoomat, kuten diffuusi suuri-B-soluinen lymfooma [DLBCL], follikulaarinen lymfooma, Burkittin lymfooma, manttelisolulymfooma, T-solulymfoomat ja leukemiat, luonnollinen tappaja [NK] -solulymfoomat, Hodgkinin lymfooma, karvasoluleukemia, merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammopatia, plasmasytooma, multippeli myelooma ja siirteen jälkeiset lymfoproliferatiiviset häiriöt) tai
- (k) hematologisten pahanlaatuisten kasvainten ja niihin liittyvien myelooisten sairauksien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa (esimerkiksi akuutti myeloinen leukemia [AML], krooninen myeloinen leukemia [CML], krooninen myelomonosyyttinen leukemia [CMML], hypereosinofiilinen oireyhtymä, myeloproliferatiiviset häiriöt, kuten polycythaemia vera, essentiaalinen trombosytomia ja primaarinen myelofibroosi, myeloproliferatiivinen oireyhtymä, myelodysplastinen oireyhtymä ja promyelosyyttinen leukemia) tai
- (l) adenoomien ja karsinoomien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai
- (m) sellaisten sairauksien tai tautitilojen ennaltaehkäisyssä tai hoidossa, jotka on valittu epiteeliperäisistä kasvaimista; hematologisista pahanlaatuisista kasvaimista ja syöpää edeltävistä hematologisista häiriöistä ja rajatapauksen pahanlaatuisuushäiriöistä; mesenkymaalia alkuperää olevista kasvaimista; hermostopienasolusta peräisin olevista kasvaimista, keskus- tai ääreishermoston kasvaimista; endokriinikasvaimista; silmä- ja apuelinkasvaimista; sukusolu- ja trofoblastikasvaimista ja pediatriasta ja alkion kasvaimista tai oireyhtymistä, niin synnyntäjäisistä kuin muunlaisistakin, ja jotka altistavat potilaan pahanlaatuiselle kasvaimelle; tai
- (n) haimasyöpien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(o) N Ras-melanooman ja NRas-AML:n ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(p) KRas-keuhkosyövän, KRas-haimasyövän tai KRas-kolorektaalisyövän (CRC) ennaltaehkäisyssä tai hoidossa tai

(p) BRAF-kolorektaalisyövän (CRC), BRAF-keuhkosyövän tai BRAF-melanooman ennaltaehkäisyssä tai hoidossa.