

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3847175 T3

(12)

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

(45)

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

22.03.2024

(97)

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

07.02.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07D 487/04 (2006 . 01)

C07D 471/02 (2006 . 01)

C07D 471/04 (2006 . 01)

A61K 31/395 (2006 . 01)

A61K 31/435 (2006 . 01)

A61K 31/4353 (2006 . 01)

A61K 31/437 (2006 . 01)

A61K 31/495 (2006 . 01)

A61K 31/4985 (2006 . 01)

A61P 25/28 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP19858443.5

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

04.09.2019

(97)

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

14.07.2021

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

04.09.2019 PCT/US2019049419

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.09.2018 US US201862727321 P

05.09.2018 US US201862727328 P

05.09.2018 US US201862727339 P

17.10.2018 US US201862746928 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Incyte Corporation , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, DE 19803 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• DOUTY, Brent , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

2• BURNS, David M. , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

3• COMBS, Andrew P. , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

4• JIA, Zhongjiang , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

5• LEVY, Daniel , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

6• YUE, Eddy W. , 1801 Augustine Cut-Off , Wilmington, Delaware 19803 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab , Kansakoulukatu 3, 00100 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

FOSFOINOSITIDI-3-KINAASIN (PI3K) INHIBIITTORIN KITEISIÄ MUOTOJA

CRYSTALLINE FORMS OF A PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) INHIBITOR

FOSFOINOSITIDI-3-KINAASIN (PI3K) INHIBIITTORIN KITEISIÄ MUOTOJA

PATENTTIVAATIMUKSET

1. 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidihdisteen kiteinen muoto.

- 5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiteinen muoto, joka on vedetön ja ei-solvatoitu.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kiteinen muoto, joka on muoto IA, jolla on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää:
 - (i) ainakin yhden piikin 2θ -asteina kohdalla $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) ainakin yhden piikin 2θ -asteina kohdalla $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 10 (iii) seuraavat piikit 2θ -asteina kohdilla $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; ja/tai
 - (iv) neljä piikkiä tai useamman piikin seuraavista piikeistä 2θ -asteina kohdilla $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kiteinen muoto, jolla on:
 - (i) kuviossa 1 esitetty jauheröntgendiffraktiokuvio;
 - (ii) DSC-termogrammi, joka käsittää endotermisen piikin, jonka maksimi on kohdalla noin 193°C ;
 - (iii) kuviossa 2 esitetty differentiaalipyyhkäisykalorimetrin (DSC) termogrammi; ja/tai
 - (iv) kuviossa 3 esitetty termogravimetrinen analyysi (TGA).
- 20 5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kiteinen muoto, joka on muoto IIA, jolla on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää:
 - (i) ainakin yhden piikin 2θ -asteina kohdalla $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) ainakin yhden piikin 2θ -asteina kohdalla $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) ainakin kaksi piikkiä 2θ -asteina kohdilla $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 25 (iv) ainakin kaksi piikkiä 2θ -asteina kohdilla $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;

(v) seuraavat piikit 2θ -asteina kohdilla $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; ja/tai

(vi) neljä piikkiä tai useamman piikin seuraavista piikeistä 2θ -asteina kohdilla $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2 ja 5 mukainen kiteinen muoto, jolla on:

- 5 (i) kuviossa 4 esitetty jauheröntgendiffraktiokuvio;
- (ii) DSC-termogrammi, joka käsittää endotermisen piikin, jonka maksimi on kohdalla noin 180°C ;
- (iii) kuviossa 5 esitetty differentiaalipyyhkäisykalorimetrin (DSC) termogrammi; ja/tai
- (iv) kuviossa 6 esitetty termogravimetrinen analyysi (TGA).

10 7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kiteinen muoto, joka on muoto IIIA, jolla on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää:

- (i) seuraavat piikit 2θ -asteina kohdilla $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; ja/tai
- (ii) neljä piikkiä tai useamman piikin seuraavista piikeistä 2θ -asteina kohdilla $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ja $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2 ja 7 mukainen kiteinen muoto, jolla on:

- 15 (i) kuviossa 7 esitetty jauheröntgendiffraktiokuvio;
- (ii) DSC-termogrammi, joka käsittää endotermisen piikin, jonka maksimi on kohdalla noin 143°C ;
- (iii) kuviossa 8 esitetty differentiaalipyyhkäisykalorimetrin (DSC) termogrammi; ja/tai
- (iv) kuviossa 9 esitetty termogravimetrinen analyysi (TGA).

20 9. Suola, joka on 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidin bromivetyhapposuola.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen suola, jossa 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidin ja bromivetyhapon stokiometrin suhde on 1:1.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen suola, joka on kiteinen muoto.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen kiteinen muoto, joka on solvatoitu kiteinen muoto, valinnaisesti kiteisen muodon metanolisolvaatti.

13. Koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 ja 12 mukaista kiteistä muotoa tai jonkin patenttivaatimuksen 9 - 11 mukaista suolaa, valinnaisesti jossa mainittu koostumus käsittää
5 lisäksi ainakin yhtä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

14. Menetelmä PI3K α -kinaasin aktiivisuuden inhiboimiseksi, menetelmän käsittäessä kinaasin saattamisen kosketukseen *ex vivo* jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 ja 12 mukaisen kiteisen muodon tai jonkin patenttivaatimuksen 9 - 11 mukaisen suolan kanssa; valinnaisesti jossa mainittu kiteinen muoto on selektiivinen inhibiittori PI3K α -kinaasille yhden tai useamman PI3K α -, PI3K β - ja
10 PI3K γ -kinaasin sijasta.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 ja 12 mukainen kiteinen muoto tai jonkin patenttivaatimuksen 9 - 11 mukainen suola käytettäväksi taudin tai häiriön hoitamisessa potilaassa, jossa mainittu tauti tai häiriö liittyy PI3K α -kinaasin epänormaaliin ekspressioon tai aktiivisuuteen, jossa tauti tai häiriö on:

(i) autoimmuunitauti tai -häiriö, syöpä, kardiovaskulaarinen tauti tai neurodegeneratiivinen tauti;

(ii) keuhkosityöpä, melanooma, haimasyöpä, rintasyöpä, eturauhassyöpä, maksasyöpä, paksusuolisyöpä, kohdunrunkosyöpä, virtsarakkosityöpä, ihosyöpä, kohtusyöpä, munuaissyöpä, mahasyöpä, seminooma, teratokarsinooma, astrozytoma, neuroblastooma, glioma tai sarkooma; valinnaisesti jossa sarkooma on Askinin kasvain, botryoidi-tyypin sarkooma, kondrosarkooma, Ewingin sarkooma, pahanlaatuinen hemangioendotelioma, pahanlaatuinen schwannooma, osteosarkooma, alveolaarinen pehmytossarkooma, angiosarkooma, kystosarkooma, fylloidikasvain, dermatofibrosarkooma, desmoidikasvain, desmoplastinen pienistä pyöreistä soluista koostuva kasvain, epitelioidisarkooma, luuston ulkopuolinen kondrosarkooma, luuston ulkopuolinen osteosarkooma, fibrosarkooma, ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), hemangioperisytoma, hemangiosarkooma, Kaposin sarkooma, leiomyosarkooma, liposarkooma, lymfangiosarkooma, lymfosarkooma, pahanlaatuinen perifeerisen hermon tupen kasvain (MPNST), neurofibrosarkooma, rhabdomyosarkooma, nivelpussisarkooma tai erilaistumaton pleomorfinen sarkooma;

(iii) akuutti myeloidileukemia, akuutti monosyyttinen leukemia, pienisoluinen lymfosyyttinen lymfooma, krooninen lymfosyyttinen leukemia (CLL), krooninen myeloinen leukemia (CML), multipple li myelooma, akuutti lymfoblastinen T-soluleukemia (T-ALL), ihon T-solulymfooma, LGL-leukemia, kypsä (perifeerinen) T-solukasvain (PTCL), suurisoluinen anaplastinen lymfooma (ALCL) tai lymfoblastinen lymfooma; valinnaisesti jossa kypsä (perifeerinen) T-solukasvain (PTCL) on prolymfo-syyttinen T-soluleukemia, T-LGL-leukemia, aggressiivinen NK-soluleukemia, mycosis fun-

goides/Sezaryn oireyhtymä, suurisoluinen anaplastinen lymfooma (T-solutyyppi), enteropatiatyypin T-solulymfooma, aikuisen T-soluleukemia/lymfooma tai angioimmunoblastinen T-solulymfooma; valinnaisesti jossa suurisoluinen anaplastinen lymfooma (ALCL) on systeeminen ALCL tai primaarinen ihon ALCL;

- 5 (iv) Burkittin lymfooma, akuutti myeloblastinen leukemia, krooninen myeloidileukemia, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin lymfooma, karvasoluleukemia, manttelisolulymfooma, pienisolui-
- 10 nen lymfosyyttinen lymfooma, follikulaarinen lymfooma, pigmenttiläiskäinen ihon kuivumistauti, keratoakantooma, lymfoplasmasyyttinen lymfooma, ekstranodaalinen marginaalivyöhykkeen lymfooma, Waldenströmin makroglobulinemia, prolymfosyyttinen leukemia, akuutti lymfoblastinen leu-
- 15 kemia, myelofibroosi, limakalvoon liittyvän imukudoksen lymfooma (MALT), välikarsinan (kateenkorvan) suurisoluinen B-solulymfooma, lymfomatoidi granulomatoosi, pernan marginaalivyöhykkeen lymfooma, primaarinen effuusiolymfooma, suonensisäinen suurisoluinen B-solulymfooma, plasmasoluleukemia, ekstramedullaarinen plasmasytooma, kytevä myelooma (tunnetaan myös nimellä asympotomaattinen myelooma), hyvänlaatuinen monoklonaalinen gammopatia (MGUS) tai

(a) non-Hodgkinin lymfooma (NHL) on relapsoitunut NHL, refraktorinen NHL, toistuva follikulaarinen NHL, indolentti NHL (iNHL) tai aggressiivinen NHL (aNHL);

- (b) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma on aktivoituneen B-solun kaltainen (ABC) diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma tai itukeskuksen B-soluperäinen (GCB) diffuusi suurisoluinen B-
- 20 solulymfooma; tai

(c) Burkittin lymfooma on endeeminen Burkittin lymfooma, sporadinen Burkittin lymfooma tai Burkittinkaltainen lymfooma;

- (v) nivelreuma, pesäkekovettumatauti, punahukka, astma, allergia, allerginen nuha, haimatulehdus, psoriasis, anafylaksia, glomerulonefriitti, tulehduksellinen suolistosairaus, verisuonitukos, aivokalvotulehdus, aivotulehdus, diabeettinen retinopatia, eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu,
- 25 myastenia gravis -sairaus, Sjögrenin oireyhtymä, nivelrikko, restenoosi tai ateroskleroosi; tai

- (vi) sydämen liikakasvu, sydämen vajaatoiminta, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, keuhkohtaumatauti (COPD), krooninen keuhkoputkitulehdus, kohonnut verenpaine, iskemia, iskemia-reperfuusio, vasokonstriktio, anemia, bakteeri-infektio, virusinfektio, siirteen hyljintä, munuaistauti, anafylaktinen sokki fibroosi, poikkijuovaisen lihaksen atrofia, poikkijuovaisen lihaksen liikakasvu, angiogeneesi, sepsis, käänteishyljintätauti, allogeeninen tai ksenogeeninen transplantaatio, glomeruloskleroosi, etenevä munuaisfibroosi, idiopaattinen trombositopeeninen purppura (ITP), autoimmuunihemolyyti-
- 30

tinen anemia, vaskuliitti, punahukka, lupusnefriitti, pemfigus tai membranoosi nefropatia; valinnaisesti jossa

(a) idiopaattinen trombositopeninen purppura (ITP) on relapsoitunut ITP tai refraktorinen ITP;

5 (b) vaskuliitti on Behçetin tauti, Coganin oireyhtymä, jättisoluarteriitti, polymyalgia rheumatica -sairaus (PMR), Takayasun arteriitti, Buergerin tauti (tukkotulehdus), keskushermostojärjestelmän vaskuliitti, Kawasakin tauti, valtimoiden kyhmytulehdus, Churg-Straussin oireyhtymä, sekamuotoinen kryoglobulinemian vaskuliitti (essentiaalinen tai hepatiitti C -viruksen (HCV) indusoima), Hensch-Schönleinin purppura (HSP), yliherkkyysvaskuliitti, mikroskooppinen polyangiitti, Wegenerin granulomatoosi tai ANCA-vasta-aineisiin liittyvä systeeminen vaskuliitti (AASV); tai

10 (c) tauti tai häiriö on Alzheimerin tauti, keskushermostojärjestelmän vamma tai aivohalvaus.

16. Menetelmä 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidiyhdisteen kiteisen muodon valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä yhdisteen liuottamisen liuottimeen seoksen muodostamiseksi ja yhdisteen kiteyttämisen seoksesta.

15 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa liuotin käsittää isopropyyliasetaattia; valinnaisesti jossa liuotin käsittää lisäksi heptaania.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, jossa menetelmä käsittää lisäksi seoksen kuumentamisen lämpötilaan, joka on noin 70 °C - noin 90 °C; valinnaisesti jossa menetelmä käsittää lisäksi seoksen jäähdyttämisen huoneenlämpötilaan.

20 19. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa liuotin käsittää metanolia.

20. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, jossa menetelmä käsittää lisäksi seoksen kuumentamisen lämpötilaan, joka on noin 50 °C - noin 70 °C; valinnaisesti jossa menetelmä käsittää lisäksi seoksen jäähdyttämisen huoneenlämpötilaan.

25 21. Menetelmä 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidiyhdisteen bromivetyhapposuolan valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä yhdisteen liuottamisen liuottimeen seoksen muodostamiseksi ja bromivetyhapon lisäämisen seokseen.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, jossa liuotin käsittää metanolia.

23. Patenttivaatimuksen 21 tai 22 mukainen menetelmä, jossa:

(i) bromivetyhappoa lisätään seokseen bromivetyhapon vesipitoisena liuoksena;

(ii) seokseen lisätään ylimäärä bromivetyhappoa 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidin 1 ekvivalenttia kohden; ja/tai

5 (iii) seokseen lisätään noin 1,1 - noin 1,5 ekvivalenttia bromivetyhappoa 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidin 1 ekvivalenttia kohden.

24. Jonkin patenttivaatimuksen 21 - 23 mukainen menetelmä, joka käsittää lisäksi 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-

10 hydroksipropanamidin bromivetyhapposuolan eristämisen olennaisesti.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, jossa 2-(3-(8-amino-6-(trifluorimetyyli)imidatso[1,2-a]pyratsin-3-yyli)-4-metyylifenyyli)-3,3,3-trifluori-3-hydroksipropanamidin bromivetyhapposuola eristetään kiteisenä muotona; valinnaisesti metanoli-solvaatin kiteisenä muotona.