

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3947384 T3

(12)

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

(45)

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

30.01.2024

(97)

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

01.11.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 487/04 (2006 . 01)
A61P 11/06 (2006 . 01)
A61P 11/10 (2006 . 01)
A61K 31/519 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP20711985.0

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

24.03.2020

(97)

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

09.02.2022

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

24.03.2020 PCT/EP2020058168

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.04.2019 EP EP19167245

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, (IT)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• BIAGETTI, Matteo, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, (IT)

2• RONCHI, Paolo, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, (IT)

3• FIORELLI, Claudio, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, (IT)

4• BRUNO, Paolo, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, (IT)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981, 00101 Helsinki, (FI)

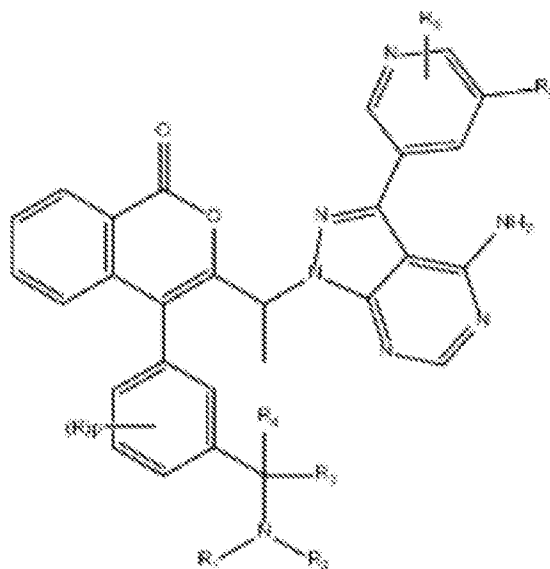
(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**ISOKROMEENIJOHDANNAISIA FOSFOINOSITIDI-3-KINAASIEN ESTÄJINÄ
ISOCHROMENE DERIVATIVES AS PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASES INHIBITORS**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava (I):



5

I

jossa

10 kukin R , mikäli läsnä, on valittu kulloinkin erikseen ryhmästä, joka koostuu: OR_7 -ryhmästä, halogeenista, (C_1-C_6) alkyylistä;

R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat kussakin tapauksessa kulloinkin erikseen
15 (C_1-C_6) alkyyli,

R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat kussakin tapauksessa kulloinkin erikseen H tai (C_1-C_6) alkyyli;

tai

20 R_1 ja R_2 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne on kytketty, muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen radikaalin,

 jolloin vähintään yksi muu renkaan hiiliatomi mainitussa heterosyklisessä radikaalissa on korvattu

valinnaisesti vähintään yhdellä heteroatomilla, joka on valittu N-atomista, NH:sta, S- tai O-atomista ja kantaa valinnaisesti vähintään yhtä -okso-substituenttiryhmää (=O); jolloin mainittu heterosyklinen radikaali on lisäksi substituoitu valinnaisesti

5 (C_1-C_6) alkyyli-ryhmällä, ja R_3 ja R_4 ovat H;

tai

R_3 ja R_2 yhdessä muodostavat 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen radikaalin, joka käsittää N-atomin; mainittu heterosyklinen radikaali on lisäksi substituoitu valinnaisesti (C_1-C_6) alkyyli-ryhmällä, R_1 on (C_1-C_6) alkyyli-ryhmä ja R_4 on H;

R_5 on OR_7 ;

R^6 on valittu ryhmästä, joka koostuu: H-atomista, OR_7 -ryhmästä, (C_1-C_6) alkyylistä, (C_1-C_6) halogeenialkyylistä, (C_1-C_6) hydroksialkyylistä;

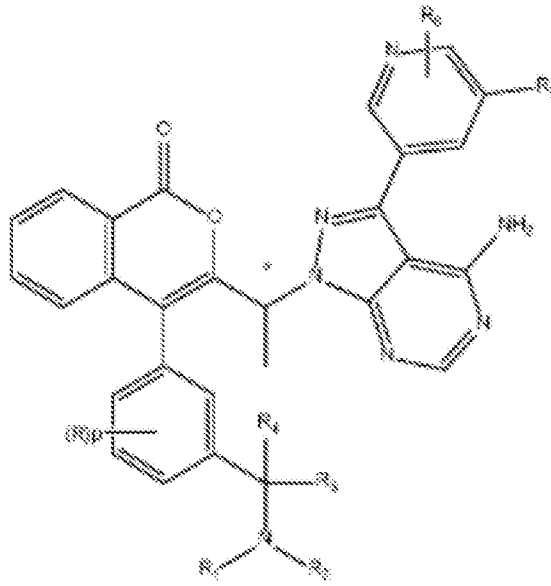
R^7 on valittu ryhmästä, joka koostuu: H-atomista, (C_1-C_6) alkyylistä;

p on nolla tai kokonaisluku 1-4;

20 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolloin hiileen (*) liittyvä absoluuttinen konfiguraatio on (S) tai (R) viitaten stereogeeniseen keskukseen, jota kaavassa (Ia) edustaa hiiliatomi, joka on merkitty tähdellä (*):

25



Ia

5 3. Jonkin patenttivaatimuksista 1 tai 2
mukainen yhdiste, jolloin

R_1 ja R_2 yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne
on kytketty, muodostavat 4-metyylipiperatsiini-1-yy-
liryhmän;

10 R_3 ja R_4 ovat H;

R , R_5 , R_6 ja p ovat kuten patenttivaatimuk-
sessa 1 on määritelty;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat.

15 4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 tai 2
mukainen yhdiste,

jolloin:

R_3 ja R_2 yhdessä muodostavat 5-jäsenisen het-
erosyklisen radikaalin, joka käsittää N-atomin; main-
20 ittu heterosyklinen radikaali on lisäksi substituoitu
(C_1-C_6)alkyyliiryhmällä, joka on metyyli; R_1 on
(C_1-C_6)alkyyliiryhmä, joka on metyyli, ja R_4 on H; ja

R , R_5 , R_6 ja p ovat kuten edellä on määritetty;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 tai 2 mukainen yhdiste,

jolloin:

R_1 ja R_2 ovat (C_1-C_6) alkyyli, joka on metyyli,

10 R_3 ja R_4 ovat kumpikin erikseen H tai (C_1-C_6) alkyyli, joka on metyyli; ja

R , R_5 , R_6 ja p ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

15 6. Jonkin patenttivaatimuksista 1–5 mukainen yhdiste, jolloin:

R on $-H$;

R_5 on $-OH$;

R_6 on H ;

20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 tai 2 mukainen yhdiste, joka on valittu luettelosta, joka koostuu:

25 3- {1- [4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-yyli)-1H- pyratsolo[3,4- *d*]pyrimidin-1- yyli]etyyli}-4- {3- [(4- metyyli-piperatsin-1- yyli)metyyli]fenyyli}-1 *H*-isokromen-1-onista;

30 3- (1- (4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-yyli)-1H- pyratsolo[3,4- *d*]pyrimidin-1- yyli)etyyli)-4- (3- ((dimetyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H- isokromen-1-onista;

35 3- {1- [4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-yyli)-1 *H*-pyratsolo[3,4- *d*]pyrimidin-1- yyli]etyyli}-4- {4-kloori-3- [(dimetyyliamino)metyyli]fenyyli}-1H-isokromen-1-onista;

3- {1- [4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-
yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1- yyli]etyyli}-4-
{3- [(2R)-1-metyylipyrrolidin-2- yyli]fenyyli}-1H- isok-
romen-1-onista;

5 3- {1- [4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-
yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1- yyli]etyyli}-4-
{4- fluori-3- [(4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli]fenyyli}-1H-isokromen-1-onista;

10 3- (1- (4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-
yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1- yyli)etyyli)-4-
(3- fluori-5- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onista;

15 3- (1- (4- amino-3- (5- hydroksipyridin-3-
yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1- yyli)etyyli)-4-
(3- (1- (dimetyyliamino)etyyli)fenyyli)-1H- isokromen-1-
onista

tai mainittujen farmaseuttisesti hyväksytt-
ävistä suoloista.

20 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yh-
diste, joka on valittu luettelosta, joka koostuu:

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hydro-
25 bromidista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hydroklor-
30 idista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hemi-1,5-
35 naftaleenidisulfonaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-

yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hemi-
sulfaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
5 sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin tosy-
laatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
10 sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin mesy-
laatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
15 sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin 2-naf-
taleenisulfooniatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
20 sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin isetion-
aatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
25 sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin maleaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
30 yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin esylaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyrid in-3- yyli)-1H- pyratsolo[3,4- d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4- (3- ((4- metyylipiperatsin-1-
35 yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hemi-
pamoaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4-(3-((4-metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin ksina-
5 foaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4-(3-((4-metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin salysil-
10 aatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4-(3-((4-metyylipiperatsin-1-
yyli)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin bent-
15 soaatista.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yh-
diste, joka on valittu luettelosta, joka koostuu:

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
20 yyli)etyyli)-4-(3-((di -
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hy-
drobromidista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
25 yyli)etyyli)-4-(3-((di -
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin hy-
drokloridista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
30 yyli)etyyli)-4-(3-((di -
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin
mesylaattista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
35 yyli)etyyli)-4-(3-((di -
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin 2-
naftaleenisulfonaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4-(3-((di-
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin
5 maleaatista;

(R)- ja/tai (S)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydrok-
sipyridin-3-yyli)-1H-pyratsolo[3,4-d]pyrimidin-1-
yyli)etyyli)-4-(3-((di-
metyyliamino)metyyli)fenyyli)-1H-isokromen-1-onin esy-
10 laateista.

10. Farmaseuttinen koostumus, joka
käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1-9 mukaisen yh-
disteen seoksessa yhden tai useamman farmaseuttisesti
hyväksyttävän kantaja-aineen tai apuaineen kanssa.

15 11. Farmaseuttinen koostumus, joka
käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1-9 mukaisen yh-
disteen yhdistelmässä yhden tai useamman vaikuttavan
aineen kanssa.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1-9
20 mukainen yhdiste käytettäväksi lääkkeenä.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1-9
mukainen yhdiste käytettäväksi sellaisen hengitystie-
sairauden hoidossa, joka on yhteydessä PI3K-entsyy-
mimekanismeihin ja on valittu idiopaattisesta kroon-
25 isesta yskästä, yskävarianttiastmasta, rintakehän kas-
vaimeen tai keuhkosyöpään liittyvästä yskästä, viruk-
sen aiheuttamasta yskästä tai virustartunnan
jälkeisestä yskästä, ylähengitysteiden yskäoirey-
htymästä (UACS), takanielun limaisuuteen liittyvästä
30 yskästä, mahalaukun ja ruokatorven refluksitautiin
(sekä happo- että ei-happorefluksiin) liittyvästä
yskästä, astmasta, kroonisesta keuhkoputkitulehduks-
esta, kroonisesta keuhkohtaumataudista (COPD) ja in-
terstitiaalisesta keuhkotaudista.

35 14. Yhdiste käytettäväksi patent-
tivaatimuksen 13 mukaisesti, jolloin PI3K-entsyy-

mimekanismeihin liittyvä sairaus on astma tai krooninen keuhkohtaumatauti COPD.

15. Yhdiste käytettäväksi patenttivaatimuksen 13 mukaisesti, jolloin PI3K-entsyymimekanismeihin liittyvä sairaus on idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), yskä ja krooninen yskä.

16. Patenttivaatimuksen 10 mukainen farmaseuttinen formulaatio inhalaatiota varten kuivan jauheen muodossa, jolloin mukana on kantaja-aine, joka käsittää yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen karkeita hiukkasia, ja lisäksi valinnaisesti mukana on lisäaine, jolla on voitelevia tai tarttumista estäviä ominaisuuksia.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen formulaatio, jolloin karkeiden hiukkasten massahalkaisija on 30–500 mikronia.

18. Jauheinhalaattorilaite, joka on täytetty patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukaisella farmaseuttisella formulaatiolla.

19. Pakkaus, joka käsittää patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukaisen farmaseuttisen formulaation ja jauheinhalaattorilaitteen.

20. Patenttivaatimuksen 10 mukainen farmaseuttinen formulaatio inhalaatiota varten ponekaasuttoman farmaseuttisen formulaation muodossa, jolloin mainittu yhdiste tai sen suola on liuotettu tai suspendoitu vesipitoiseen vehikkeliin, jolloin koostumus käsittää valinnaisesti lisäksi farmaseuttisesti hyväksyttäviä apuaineita.

21. Pakkaus, joka käsittää patenttivaatimuksen 20 mukaisen farmaseuttisen formulaation ja sumuttimen.