



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2870157 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.01.15

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2017.08.30

(86) European Application Nr. 13744836.1

(86) European Filing Date 2013.07.02

(87) The European Application's Publication Date 2015.05.13

(30) Priority 2012.07.04, IN, CH26922012
2012.07.04, IN, CH26932012
2012.08.21, US, 201261691561 P
2012.08.21, US, 201261691586 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 Rhizen Pharmaceuticals S.A., Fritz Courvoisier 40, 2300 La Chaux de Fonds, CH-Sveits

(72) Inventor VAKKALANKA, Swaroop Kumar Venkata Satya, c/o Rhizen Pharmaceuticals SAFritz Courvoisier 40, CH-2300 La Chaux de Fonds, CH-Sveits
MUTHUPPALANIAPPAN, Meyyappan, No.4 Sir C.V Raman StreetRajajipuramThiruvallurThivalur district, Tamil Nadu 602001, IN-India
NAGARATHNAM, Dhanapalan, c/o Rhizen Pharmaceuticals SAFritz Courvoisier 40, CH-2300 La Chaux de Fonds, CH-Sveits

(74) Agent or Attorney Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54) Title **SELECTIVE PI3K DELTA INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A2-2011/055215, WO-A1-2010/111432

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. Sammensetning valgt fra 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on og farmasøytisk akseptable salter derav.
2. Sammensetning valgt fra (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on og farmasøytisk akseptable salter derav.
3. Sammensetningen ifølge krav 2, hvori sammensetning er uten (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on og farmasøytisk akseptable salter derav.
4. Sammensetningen ifølge krav 2, hvori sammensetning er (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on 4-metylbenzensulfonat.
5. Sammensetningen ifølge krav 2, hvor sammensetningen velges fra

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on sulfat;

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on hydroklorid;

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on benzensulfonat;

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on maleat; og

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-fluoro-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on kamforsulfonat.

6. Sammensetning valgt fra

(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on;

og farmasøytisk akseptabel salt derav.

7. Sammensetningen ifølge krav 6, hvori sammensetning er uten (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-3-(3-fluorofenyl)-4H-kromen-4-on og farmasøytisk akseptable salter derav.
8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en sammensetning av et hvilket som helst krav 1–7 og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.
9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst krav 1–7 til bruk ved en fremgangsmåte for å hemme katalytisk aktivitet til en PI3 δ-kinase tilstedeværende i en celle, hvor hemmingen skjer på et individ som lider av en sykdom eller lidelsen som er kreft, beinlidelse, inflammasjonssykdom, immunsykdom, sykdom i nervesystemet, stoffskiftesykdom, luftveissykdom, trombose eller hjertesykdom.
10. Sammensetning ifølge et hvilket som helst krav 1–7 til bruk ved behandling av PI3K-assosiert sykdom eller lidelse hos et individ som trenger den, hvori den PI3K-assosierte sykdommen, lidelsen eller tilstanden er en sykdom i forbindelse med immunsystemet, sykdom eller lidelse som involverer inflammasjon, kreft eller annen proliferativ sykdom, leversykdom eller -lidelse eller nyresykdom eller -lidelse.

11. Sammensetningen ifølge krav 10, hvori den PI3K-assosierte sykdommen, lidelsen eller tilstanden velges fra inflammasjon, glomerulonefritt, uveitt, leversykdommer eller -lidelser, nyresykdommer eller -lidelser, kronisk obstruktiv lungesykdom, reumatoidartritt, kronisk inflammatorisk tarmsykdom, vasculitt, dermatitt, osteoartritt, inflammatorisk muskelsykdom, allergisk rinitt, vaginitt, interstitialcystitt, sklerodermi, osteoporose, eksem, allo- eller xenotranplantat, transplantatavstøtning, transplantat-mot-vert-sykdom, lupus erytematosus, lungefibrose, dermatomyositt, tyroiditt, myasthenia gravis, autoimmun hemolytisk anemi, cystofibrose, kronisk tilbakefallende hepatitt, primær biliær cirrhose, allergisk konjunktivitt, hepatitt, allergisk eksem, astma, Sjögrens syndrom, avstøtning av organtransplantat, multippel sklerose, Guillain-Barré syndrom, autoimmun uveitt, autoimmun hemolytisk anemi, Addisons sykdom, autoimmun trombocytopeni, temporalarteritt, anti-fosfolipid syndrom, vaskulitider som Wegeners granulomatose, Behcets sykdom, psoriasis, Duhrings sykdom, pemphigus vulgaris, vitiligo, Crohns sykdom, kolitt, ulcerøs kolitt, primær biliær cirrhose, autoimmun hepatitt, type 1 eller immunmediert diabetes mellitus, Graves sykdom. Hashimotos tyroiditt, autoimmun ooforitt og orkitt, autoimmun lidelse av binyren, systemisk lupus erytematosus, polymyositt, dermatomyositt, Bekhterevs sykdom, transplantatavstøtning, avstøtning av hudtransplantat, artritt, beinsykdomer forbundet med økt beinnedbrytning; ileitit, Barretts syndrom, åndenødssyndrom hos voksne, kronisk obstruktiv lungesykdom; hornhinnedystrofi, trakom, onchocerca volvulus, sympatisk oftalmi, endoftalmitt; gingivitis, periodontitt; tuberkulosis; lepra; uremiske komplikasjoner, nefrose; sklerodermatitt, psoriasis, kroniske demyeliniseringssykdommer i nervesystemet, AIDS-relatert nevrodegenerasjon, Alzheimers sykdom, smittsom meningitt, enkefalomylitt, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, amyotrofisk lateralsklerose, viral eller autoimmun enkefalitt; autoimmune lidelser, immun-kompleks vasculitt, systemisk lupus og erytematoder; systemisk lupus erytematosus (SLE); kardiomyopati, koronar hjertesykdom, hyperkolesterolemi, aterosklerose preeklampsi; kronisk leverinsuffisiens, hjerne- og ryggmargstraume, kreft, hematopoietiske tumorer med lymfoidavstamning,

leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, akutt lymfoblastom leukemi, B-celle lymfom, T-celle lymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, hårcellelyfom og Burketts lymfom; hematopoietiske tumorer med myeloidavstamning, akutt myeloid leukemi, kronisk myelogenleukemi, myelodysplastisk syndrom, promyelocytisk leukemi; karsinom i blæren, karsinom i brystet, karsinom i tykktarmen, karsinom i nyren, karsinom i leveren, karsinom i lungen, småcellet lungekreft, esofaguskreft, gallblærekreft, ovarialkreft, bukspyttkjertelkreft, magekreft, livmorhalskreft, skjoldbruskkreft, prostatakreft, hudkreft, skiveepitelkreft; tumorer med mesenkym opphav, fibrosarkom, rabdomyosarkom; tumorer det sentrale og perifere nervesystemet, astrocytom, neuroblastom, gliom, schwannom; melanom, seminom, teratokarsinom, osteosarkom, xenoderom pigmentosum, keratoakantom, follikulær skjoldbruskkjertelkreft, Kaposis sarkom, kronisk bronkitt, kronisk lymfocytiske leukemi, flere multiple myelomer som inkluderer asymptomatisk (smouldering) multiple myeloma, Ikke-sekretorisk myelom, osteosklerotisk myelom, plasmacelle leukemi, Isolert plasmacytom, og ekstramedullær plasmacytom, småcellet lymfocytært lymfom (SLL), indolent non-Hodgkins lymfom (I-NHL), akutt lymfocytiske leukemi (ALL), mantelcellelymfom (MCL), follikulær lymfom, Waldestroms makroglobulinemi (WM), T-celle-lymfom, B-celle-lymfom, og diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL).

12. Sammensetningen til bruk ifølge krav 10, hvori den PI3K-assosierte sykdommen, lidelsen eller tilstanden fra fra kronisk lymfocytiske leukemi (CLL), Lymfom non-Hodgkin (NHL), akutt myeloidleukemi (AML), Multiple Myeloma (MM), småcellet lymfocytært lymfom (SLL), indolent Non-Hodgkins lymfom (I-NHL), akutt lymfocytiske leukemi (ALL), mantelcellelymfom (MCL), follikulær, Waldestroms makroglobulinemi (WM), T-celle-lymfom, B-celle-lymfom og diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL).
13. Sammensetning til bruk ifølge hvilket som helst krav 9–12, videre omfatten minst et annet anti-kreftmiddel, anti-inflammasjonsmiddel, immunsuppressivt middel,

steroid, non-steroid anti-inflammatorisk middel, antihistamin, smertestillende middel eller blanding derav.