



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3119397 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/519 (2006.01)*
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/5377 (2006.01)*
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 39/395 (2006.01)*
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 45/06 (2006.01)*
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 35/00 (2006.01)*
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/02 (2006.01)*
A61K 31/517 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2022.06.07
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.03.09
- (86) European Application Nr. 15713299.4
- (86) European Filing Date 2015.03.18
- (87) The European Application's Publication Date 2017.01.25
- (30) Priority 2014.03.19, US, 201461955717 P
2014.04.16, US, 201461980484 P
2014.05.20, US, 201462000923 P
2014.08.04, US, 201462033008 P
2014.10.03, US, 201462059766 P
2014.11.04, US, 201462075173 P
2015.01.09, US, 201562101980 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 Infinity Pharmaceuticals, Inc., 780 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, USA
- (72) Inventor KUTOK, Jeffery, L., 9 Oak Hill Road, Natick, MA 01760, USA
WINKLER, David, G., 127 George Street, Arlington, MA 02476, USA
PALOMBELLA, Vito, J., 15 Morningside Road, Needham, MA 02492, USA
- (74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge
-

(54) Title **HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF PI3K-GAMMA MEDIATED DISORDERS**

(56) References Cited: WO-A1-2013/154878
WO-A1-2013/032591
WO-A1-2015/051244
WO-A1-2013/012915
WO-A1-2013/012918

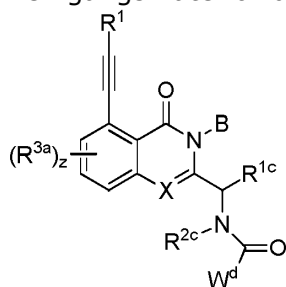
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3119397

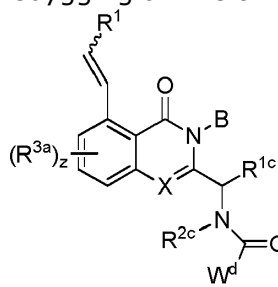
1

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I'') eller formel (A'') eller en farmasøytisk akseptabel form derav, for anvendelse i kombinasjon med en immunsjekkpunktterapi, i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av kreft hos et individ:



Formel (I'') eller



Formel (A'')

hvor:

R^1 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, $-COR^2$, $-COOR^3$

eller $-CONR^4R^5$;

z er 0, 1, 2 eller 3;

der hver forekomst av R^{3a} uavhengig er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksyl, halogen, cyano, amino, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl;

B er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, $-COR^2$, $-COOR^3$, $-CONR^4R^5$ eller $-Si(R^6)_3$;

hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 hver er uavhengig hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl;

R^{1c} er hydrogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl;

R^{2c} er hydrogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl;

W^d er heteroaryl, sykloalkyl, heterosykloalkyl eller aryl; og

X er CR^{1a} eller N ;

hvor R^{1a} er hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl eller CN ;

hvor hver alkyl, alkenyl eller alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere

halo, OH , alkoksy, NH_2 , $NH(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, COH , $CO(alkyl)$, $COOH$, $COO(alkyl)$, $CONH_2$, $CONH(alkyl)$, $CON(alkyl)_2$, $S(O)(alkyl)$, $S(O)_2(alkyl)$, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl;

hvor hver sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl eventuelt er

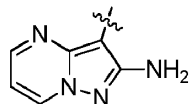
substituert med én eller flere halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, OH , alkoksy, okso,

EP3119397

2

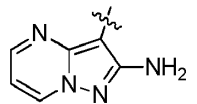
NH₂, NH(alkyl), N(alkyl)₂, COH, CO(alkyl), COOH, COO(alkyl), CONH₂,
CONH(alkyl), CON(alkyl)₂, S(O)(alkyl) eller S(O)₂(alkyl);

hvori i formel (I"), når X er CH, er B usubstituert fenyl, og W^d er



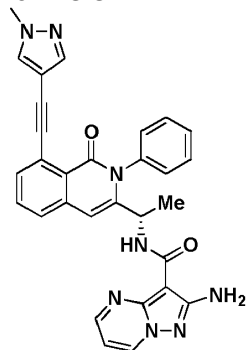
- 5 , når R¹ ikke er hydrogen, Si(CH₃)₃, CH₂Si(CH₃)₃, metyl, (CH₂)NH₂, (CH₂)₂NH₂,
(CH₂)NHSO₂CH₃ eller (CH₂)_nNHC(O)R^{1x}; n er 1 eller 2; R^{1x} er metyl, C₂-alken,
sykloheksyl, syklopentyl, tetrahydrofuranyl, furanyl eller pyrrolidiny, der
alkenet, sykloheksylet, syklopentylet, tetrahydrofuranylen, furanylen eller
pyrrolidinylen eventuelt er substitueret med én eller to grupper uafhængig valgt
10 fra okso og cyano;

hvori i formel (A") når X er CH, er B usubstituert fenyl, og W^d er



da er R¹ ikke fenyl.

- 15 **2.** Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse
ifølge krav 1, hvori forbindelsen er forbindelse 4 ("forbindelse BB") med
formelen:



- 20 **3.** Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse
ifølge krav 1 eller 2, hvori kreften er en fast tumor; spesielt nyrecellekarsinom,
blærekreft, tykktarmskreft, glioblastom, brystkreft (nærmere bestemt
trippelnegativ brystkreft), hode- og halskreft (nærmere bestemt
plateepitelkarsinom i hode og hals), lungekreft (nærmere bestemt ikke-småcellet
25 lungekreft), melanom, binyrekreft, mesoteliom (nærmere bestemt epitelioid

EP3119397

3

mesoteliom, sarkomatoid mesoteliom eller bifasisk mesoteliom), kolorektal kreft, eggstokkreft eller endometriekreft;

eller er valgt fra én eller flere av en kreft i lungesystemet, en hjernekreft, en kreft i mage-tarm-kanalen, en hudkreft, en urogenital kreft, hode- og halskreft, et sarkom, et karsinom eller en nevroendokrin kreft;

eller er valgt fra én eller flere av en bukspyttkjertelkreft, en lungekreft, en brystkreft, en prostatakreft, en testikkelkreft, en spiserørskreft, en leverkreft, en gastrisk kreft, en tykktarmskreft, en kolorektal kreft, en eggstokkreft, en livmorhalskreft, en livmorkreft, en endometrial kreft, en blærekreft, en nyrekreft, en viralt indusert kreft eller et urotelialt karsinom;

eller er valgt fra én eller flere av et medulloblastom, et basalcellekarsinom, et gliom, en hepatocellulær kreft, en gastrointestinal stromal tumor (GIST), et melanom, en nevroektodermal tumor, et bløtvevssarkom, fibrosarkom, myksosarkom, liposarkom, et kondrosarkom, et osteogent sarkom, et kordom, et angiosarkom, et endoteliosarkom, et lymfangiosarkom, et lymfangioendoteliosarkom, et synoviom, et mesoteliom, et leiomyosarkom, et blærekarsinom, et epitelialt karsinom, et plateepitelkarsinom, et adenokarsinom, et bronkogent karsinom, et nyrecellekarsinom, et hepatom, gallegangskarsinom, en karsinoid tumor, diffus type kjempecelletumor eller glioblastom;

eller en hematologisk kreft, spesielt leukemi eller lymfom eller akutt lymfocytisk leukemi (ALL), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), prolymfocytisk leukemi (PLL), hårcelleleukemi (HLL), Waldenströms makroglobulinemi (WM), periferisk T-cellelymfom (PTCL), voksen T-celle-leukemi/lymfom (ATLL), kutant T-cellelymfom (CTCL), storcellet granulær lymfatisk leukemi (LGL), akutt myelocytisk leukemi (AML), Hodgkins lymfom (HL), ikke-Hodgkins lymfom (NHL), follikulært lymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), kappecellelymfom (MCL), mastocytose, multippel myelom (MM), myelodysplastisk syndrom (MDS) eller myeloproliferativ lidelse (MPD); eller er metastatisk.

4. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori immunsjekkpunktterapien er en NKG2C-agonist, en CTLA-4-inhibitor, en PD-1-inhibitor, en PDL-1-inhibitor, en LAG3-inhibitor, en TIM-3-inhibitor, en BTLA-inhibitor, en VISTA-inhibitor, en

EP3119397

4

TIGIT-inhibitor, en IDO-inhibitor, en ICOS-agonist, en CD137-agonist, en OX40-agonist, en GITR-agonist, en CD27-agonist, en HVEM-agonist, en TLR-ligand, et B7-H3-antistoff, en PDL-1-inhibitor eller et anti-PDL-1-antistoff, foretrukket YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C, MDX-1105 eller MEDI-4736, aPD-1-inhibitor eller et anti-PD-1 antistoff, foretrukket nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, AMP-224 eller AMP-514 eller en CTLA-4-inhibitor eller et anti-CTLA4-antistoff, foretrukket tremelimumab eller ipilimumab.

5. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori immunsjekkpunktterapien er: en kombinasjon av en PD-1-inhibitor eller et anti-PD-1-antistoff med en CTLA-4-inhibitor eller et anti-CTLA-4-antistoff.

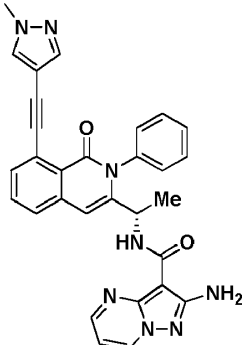
6. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori immunsjekkpunktterapien er: en kombinasjon av en PD-1-inhibitor eller et anti-PD-1-antistoff, en PDL-1-inhibitor eller et anti-PDL-1-antistoff og en CTLA-4-inhibitor eller et anti-CTLA-4-antistoff.

7. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori immunsjekkpunktterapien er: en kombinasjon av et antistoff eller fragment derav, en inhiberende nukleinsyre, en løselig ligand eller en fusjon av PD-1 med en Fc-region av et immunglobulin; et antistoff eller fragment derav,

en inhiberende nukleinsyre, en løselig ligand eller en fusjon av PD-L1 med en Fc-region av et immunglobulin; og et antistoff eller fragment derav, en inhiberende nukleinsyre, en løselig ligand eller en fusjon av en CTLA-4-ligand med en Fc-region av et immunoglobulin.

EP3119397

5

8. Forbindelse med formel:

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i kombinasjon med en PD-1-inhibitor eller et anti-PD-1-antistoff i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en fast tumor hos et individ.

9. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse

ifølge krav 8, hvori den faste tumoren er valgt fra én eller flere av: en kreft i

lunget systemet, en hjernekreft, en kreft i mage-tarmkanalen, en hudkreft, en

urogenital kreft, hode- og halskreft, et sarkom, et karsinom og en nevroendokrin kreft;

én eller flere av en bukspyttkjertelkreft, en lungekreft, en brystkreft, en

prostatakreft, en testikkelkreft, en spiserørskreft, en leverkreft, en gastrisk kreft,

en tykktarmskreft, en kolorektal kreft, en eggstokkreft, en livmorhalskreft, en

livmorkreft, en endometrial kreft, en blærekreft, en nyrekreft, en viralt induisert kreft, en binyrekreft og en mesoteliom; eller

én eller flere av et medulloblastom, et basalcellekarsinom, et gliom, en

hepatocellulær kreft, en gastrointestinal stromal tumor (GIST), et melanom, en

nevroektodermal tumor, et bløtvevssarkom, fibrosarkom, myksosarkom,

liposarkom, et kondrosarkom, et osteogent sarkom, et kordom, et angiosarkom,

et endoteliosarkom, et lymfangiosarkom, et lymfangioendoteliosarkom, et

synoviom, et mesoteliom, et leiomyosarkom, et blærekarsinom, et epitelialt

karsinom, et plateepitelkarsinom, et adenokarsinom, et bronkogent karsinom, et

nyrecellekarsinom, et hepatom, et gallegangskarsinom, en karsinoid tumor,

diffus type kjempecelletumor og glioblastom;

eller den faste tumoren er lungekreft, spesielt ikke-småcellet lungekreft,

melanom, tykktarmskreft eller hode- og halskreft.

EP3119397

6

10. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8 eller krav 9, hvori PD-1-inhibitoren eller anti-PD-1-antistoffet er nivolumab.

5 **11.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8 eller krav 9, hvori PD-1-inhibitoren eller anti-PD-1-antistoffet er pembrolizumab.

10 **12.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 10, hvori den faste tumoren er trippel negativ brystkreft.

13. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 10, hvori den faste tumoren er ikke-småcellet lungekreft.

15 **14.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 10, hvori den faste tumoren er melanom.

20 **15.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 10, hvori den faste tumoren er nyrecellekarsinom.

16. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 10, hvori den faste tumoren er blærekreft.

25 **17.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori den faste tumoren er mesoteliom.

30 **18.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori den faste tumoren er urotelialt karsinom.

35 **19.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori den faste tumoren er plateepitelkarsinom i hode og hals.

EP3119397

7

20. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori den faste tumoren er binyrekreft.

5 **21.** Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen administreres i en dose på ca. 1-100 mg per dag, foretrukket ca. 1-50 mg per dag, for eksempel 5-40 mg per dag eller for eksempel 10-30 mg per dag.

10

22. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen administreres i en dose slik at nivået av forbindelsen hos individet, foretrukket målt fra individets plasma eller vev, er høyere enn forbindelsens IC_{50} av PI3K-gamma-inhibering i løpet av minst 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % eller 99 % av en valgt tidsperiode, for eksempel 6 timer, 12 timer, 24 timer eller 48 timer umiddelbart etter administreringen, og er foretrukket høyere enn forbindelsens IC_{90} av PI3K-gamma-inhibering i løpet av minst 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % eller 99 % av den valgte tidsperioden, og mer foretrukket ikke stiger høyere enn forbindelsens IC_{20} eller IC_{50} av PI3K-delta-inhibering innenfor den valgte tidsperioden.

15

20

23. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori forbindelsen administreres i en dose slik at den tilveiebringer minst 50 % inhibering av PI3K-gamma hos individet, men mindre enn 10 % eller 20 % inhibering av PI3K-delta hos individet.

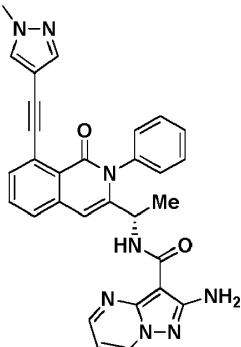
25

24. Forbindelsen eller den farmasøytisk akseptable formen derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-23, hvori individet er et menneske og forbindelsen har en halveringstid på ca. 10-13 timer hos individet.

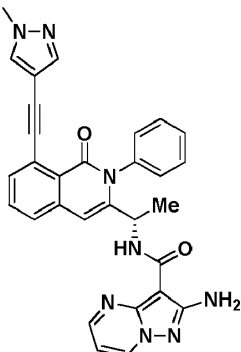
30

EP3119397

8

25. Forbindelse med formel:

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i kombinasjon med en PD-1-inhibitor eller et anti-PD-1-antistoff i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av et ikke-småcellet lungekarzinom, mesotelial tumor (spesielt epitelioid mesoteliom, sarkomatoid mesoteliom eller bifasisk mesoteliom) eller melanom hos et individ, hvori forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav administreres i en dose på 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg eller 60 mg per dag til individet.

26. Forbindelse med formel:

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en kreft hos et individ, hvori individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én eller flere immunterapibehandlinger som er en sjekkpunktbehandling.

27. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er melanom, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én eller flere immunterapibehandlinger som er en sjekkpunktbehandling.

EP3119397

9

28. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er hode- og halskreft, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én immunterapibehandling som er en sjekkpunktbehandling.

5

29. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er lungekreft, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én immunterapibehandling som er en sjekkpunktbehandling.

10

30. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er ikke-småcellet lungekreft, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én immunterapibehandling som er en sjekkpunktbehandling.

15

31. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er nyrecellekarsinom, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én immunterapibehandling som er en sjekkpunktbehandling.

20

32. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 26, hvori kreften er blærekreft, og individet har blitt forbehandlet eller tidligere behandlet med én immunterapibehandling som er en sjekkpunktbehandling.

25

33. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26-32, hvori sjekkpunktbehandlingen er en PD-1-inhibitor eller et anti-PD-1-antistoff.

30

34. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 33, hvori sjekkpunktbehandlingen er nivolumab.