



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3181567 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.20
(86)	European Application Nr.	17152898.7
(86)	European Filing Date	2013.09.06
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2012.09.10, US, 201261699038 P 2012.11.20, US, 201261728693 P 2013.03.14, US, 201361782605 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Principia Biopharma Inc., 220 E. Grand Ave., S. San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	Owens, Tim, 800 Newport Cir., Redwood CityCalifornia 94065, USA Verner, Erik, 1521 Notre Dame Avenue, Belmont, CA 94002, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRAZOLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/039218 WO-A1-2012/158764 YAN LOU ET AL: "Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Approaches to Potent and Selective Inhibition, Preclinical and Clinical Evaluation for Inflammatory Diseases and B Cell Malignancies", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 10, 6 March 2012 (2012- 03-06) , pages 4539-4550, XP055080230, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm300035p

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. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er valgt fra:

(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-11-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril;

(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-11-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril;

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-((R)-heksahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-yl)-4-metylpent-2-enenitril;

2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-((R)-heksahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-yl)-4-

metylpent-2-enenitril;

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-((S)-heksahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-yl)-4-metylpent-2-enenitril;

2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-((S)-heksahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-yl)-4-metylpent-2-enenitril;

(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-metylpent-2-enenitril; og

(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-metylpent-2-enenitril,

eller en blanding av R- og S-isomerer derav, eller

en (E)- eller (Z)-isomer av en hvilken som helst av de ovennevnte forbindelsene.

2. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

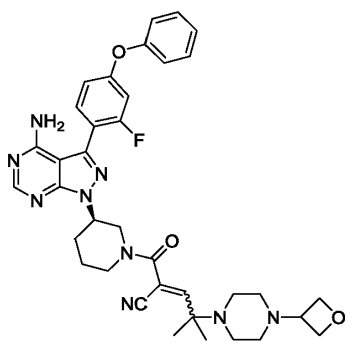
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-11-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril;

(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-11-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril;

eller

en blanding av (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril, og (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril;
 5 eller en individuell (E)- eller (Z)-isomer ifølge en hvilken som helst av de ovennevnte forbindelsene.

3. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori forbindelsen er en blanding av (E)-isomer og (Z)-isomer av (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-karbonyl)-4-metyl-4-(4-(oksetan-3-yl)piperazin-1-yl)pent-2-enenitril som har strukturen:
 10



4. Farmasøytisk sammensetning som omfatter:
 15 en forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3; og
 en farmasøytisk akseptabel eksipiens;
 fortrinnsvis en forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 eller 3, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

20

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en enterisk belagt eller forsinket frigivelsesformulering.

6. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandlingen av en sykdom valgt fra autoimmune sykdommer, heteroimmune tilstander eller sykdommer, inflammatoriske sykdommer og kreftformer, fortrinnsvis en forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 eller 3 for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra autoimmune sykdommer, heteroimmune tilstander eller sykdommer, inflammatoriske sykdommer og
 30 kreftformer.

7. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori sykdommen er valgt fra autoimmune sykdommer, heteroimmune tilstander eller sykdommer og inflammatoriske sykdommer hvori:

den autoimmune sykdommen er valgt fra inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt,

- 5 artritt, lupus, revmatoid artritt, psoriasisartritt, osteoartritt, Stills sykdom, juvenil artritt, diabetes, myasthenia gravis, Hashimotos tyreoiditt, Ords tyreoiditt, Graves sykdom, Sjøgrens syndrom, Sjøgrens tørre øyne, ikke-Sjøgrens tørre øyne sykdom, multipel sklerose, Guillain-Barre syndrom, akutt spredt encefalomyelitt, Addison's sykdom, opsoklonus-myoklonus syndrom, ankyloserende spondylitt,
- 10 antifosfolipidantistoffsyndrom, aplastisk anemi, autoimmun hepatitt, cøliaki, Goodpastures syndrom, idiopatisk trombocytopenisk purpura, optisk nevritt, sklerodermi, primær biliær cirrhose, Reiters syndrom, Takayasu arteritt, temporal arteritt, varm autoimmun hemolytisk anemi, Wegeners granulomatose, psoriasis, alopecia universalis, Behcets sykdom, kronisk tretthet, dysautonomi, endometriose, interstitial cystitt,
- 15 nevromyotoni, skleroderma eller vulvodyni;
- den heteroimmune tilstanden eller sykdommen, er valgt fra transplantat-mot-vert sykdom, transplantasjon, transfusjon, anafylaksi, allergi, overfølsomhet av type I, allergisk konjunktivitt, allergisk rhinitt og atopisk dermatitt; og
- den inflammatoriske sykdommen er valgt fra astma, blindtarmbetennelse, blefaritt,
- 20 bronkiolitt, bronkitt, bursitt, cervicitt, kolangitt, kolecystitt, kolitt, konjunktivitt, cystitt, dakryoadenitt, dermatitt, urtikaria, dermatomyositt, encefalitt, endokarditt, endometritt, enteritt, enterokolitt, epikondylitt, epididymitt, fasciitt, fibrositt, gastritt, gastroenteritt, hepatitt, hidradenitis suppurativa, laryngitt, mastitt, meningitt, myelitt myokarditt, myositt, nefritt, oforitt, orchitt, osteitt, otitt, pankreatitt, parotitt, perikarditt, peritonitt,
- 25 faryngitt, pleuritt, flebitt, pneumonitt, lungebetennelse, proktitt, prostatitt, pyelonefritt, rhinitt, salpingitt, bihulebetennelse, stomatitt, synovitt, senebetennelse, tonsillitt, uveitt, vaginitt, vaskulitt og vulvitt.

8. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved

- 30 behandling av en sykdom ifølge krav 7, hvori sykdommen er valgt fra revmatoid artritt, psoriasisartritt, lupus, systemisk lupus erytematose, uveitt, urtikaria, atopisk dermatitt, vaskulitt inkludert Wegeners granulomatose, Sjøgrens syndrom, ankyloserende spondylitt og astma.

- 35 **9.** Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori sykdommen er kreft valgt fra diffust storcellet B-cellelymfom, follikulært lymfom, kronisk lymfocytisk lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi, B-ALL, prolymfocytisk B-celleleukemi, lite lymfocytisk lymfom (SLL), multipelt myelom, non-Hodgkin

B-cellelymfom, lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenstrøm-makroglobulinemi, marginalsonelymfom i milt, plasmacellemyelom, plasmacytom, ekstranodalt B-cellelymfom av marginal sone, nodalt B-cellelymfom av marginal sone, mantelcellelymfom, mediastinalt (tymisk) storcellet B-cellelymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, primær effusjonslymfom, burkitts lymfom/leukemi og lymfomatoid granulomatose.

10. Forbindelse og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, hvori forbindelsen og/eller det farmasøytisk akseptable saltet administreres i kombinasjon med ett eller flere anti-kreftmidler eller anti-inflammatoriske midler.