



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3262046 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

(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.04
(86)	European Application Nr.	16718921.6
(86)	European Filing Date	2016.02.26
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.03
(30)	Priority	2015.02.27, US, 201562121697 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	QIAO, Lei, 1376 Stonegate Drive, Downingtown, Pennsylvania 19335, USA WENG, Lingkai, 28 Landmark Drive, Malvern, Pennsylvania 19355, USA SHI, ChongSheng Eric, 226 Hoyer Court, Wilmington, Delaware 19803, USA MELONI, David, 127 Megan Drive, Bear, Delaware 19701, USA LIN, Qiyan, 6 Henlopen Court, Newark, DE 19711, USA XIA, Michael, 304 Clubhouse Lane, Wilmington, Delaware 19810, USA SHARIEF, Vaqar, 512 Old Baltimore Pike, Newark, Delaware 19702, USA FRIETZE, William, 900 Merrybell Lane, Kennett Square, Pennsylvania 19348, USA JIA, Zhongjiang, 516 Silver Fox Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348, USA PAN, Yongchun, 11 Emsley Dr, Wilmington, DE 19810, USA LIU, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, Delaware 19702, USA YUE, Tai-Yuen, 501 Blackbird Drive, Hockessin, Delaware 19707, USA ZHOU, Jiacheng, 46 Bay Boulevard, Newark, Delaware 19702, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	SALTS OF PI3K INHIBITOR AND PROCESSES FOR THEIR PREPARATION
(56)	References Cited:	US-A1- 2014 249 132

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. Salt som er (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-klor-2-etoksy-6-fluorfenyl)pyrrolidin-2-on hydrokloridsalt som er krystallinsk.

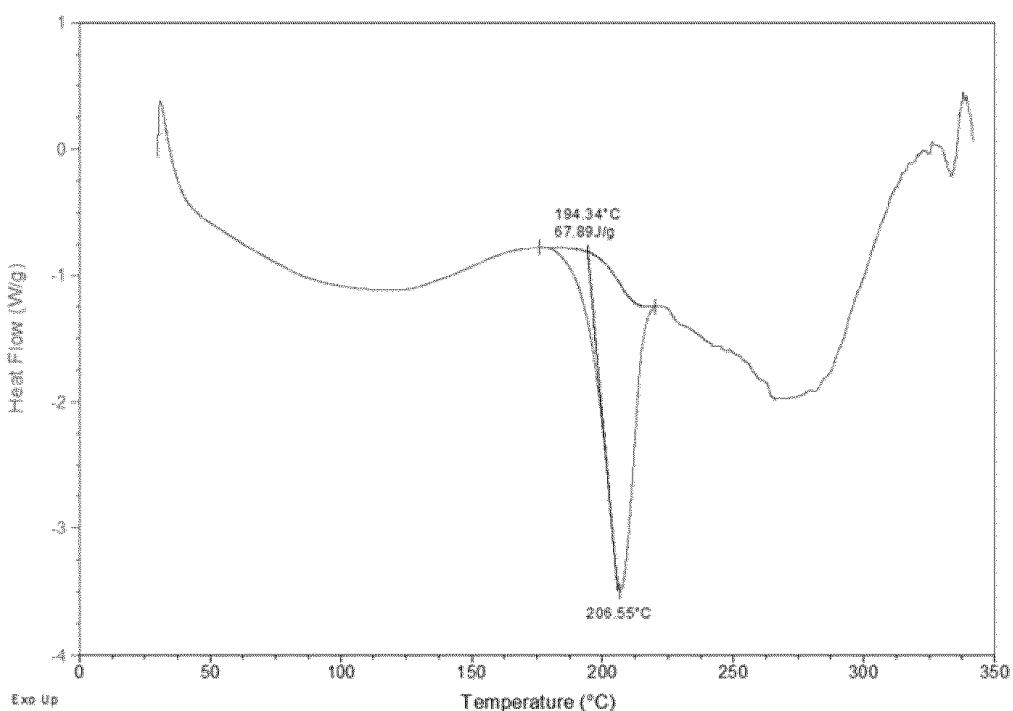
5

2. Salt ifølge krav 1 som er et 1:1 støkiometrisk forhold av (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-klor-2-etoksy-6-fluorfenyl)pyrrolidin-2-on til saltsyre.

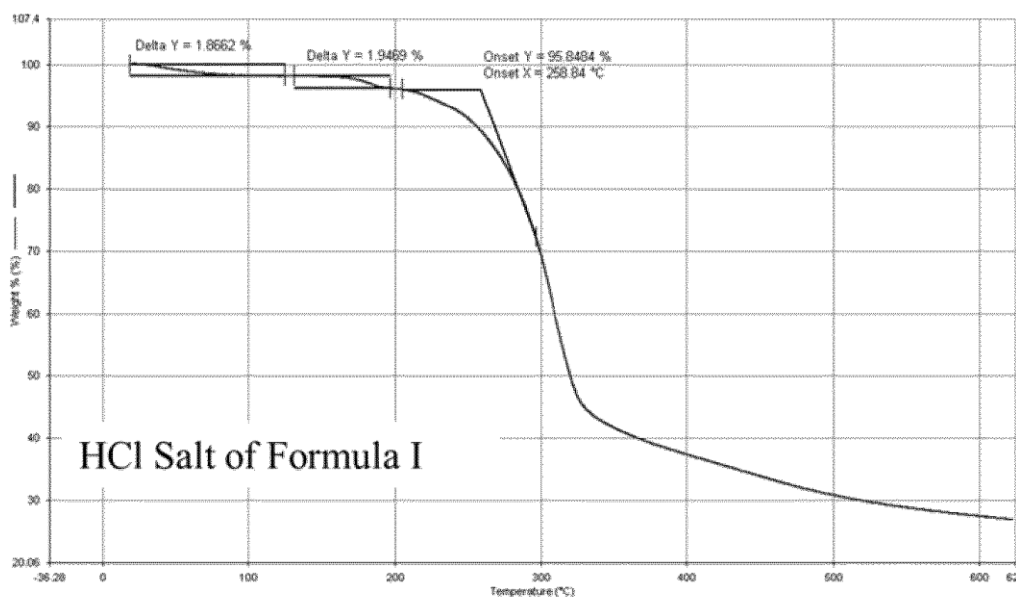
10 3. Salt ifølge krav 1 eller 2,

Karakterisert ved et DSC termogram som har en endoterm topp ved $207 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

4. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3 som har et DSC termogram som vist nedenfor:



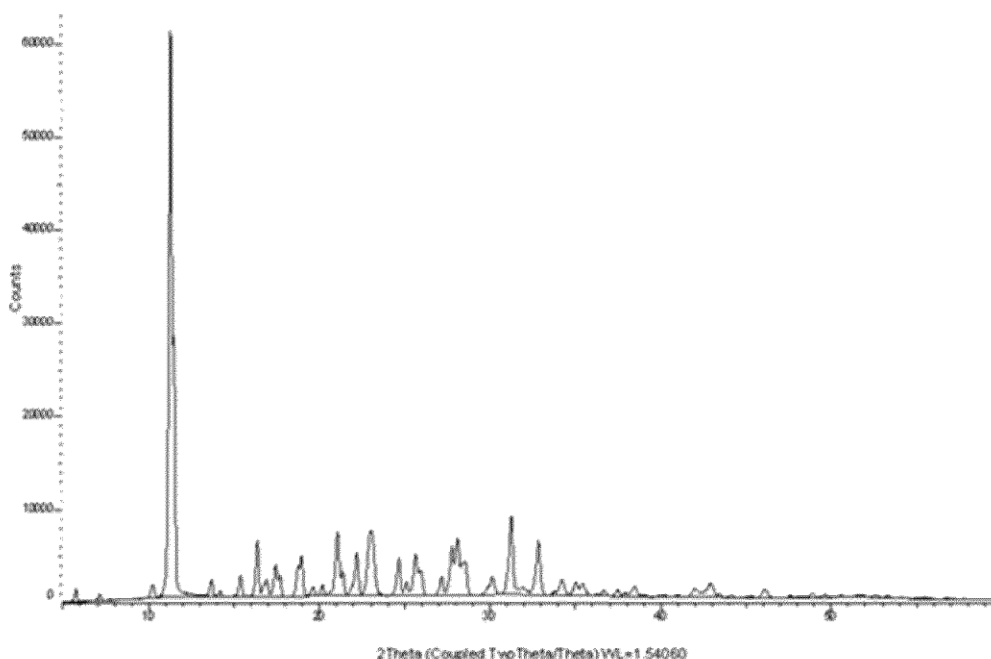
15 5. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4 som har et TGA termogram som vist nedenfor:



6. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 som har:

- (a) minst en XRPD-topp, uttrykt basert på 2-teta, valgt fra $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (b) minst to XRPD-topper, uttrykt basert på 2-teta, valgt fra $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (c) minst tre XRPD-topper, uttrykt basert på 2-teta, valgt fra $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (d) minst fire XRPD-topper, uttrykt basert på 2-teta, valgt fra $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (e) minst fem XRPD-topper, uttrykt basert på 2-teta, valgt fra $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

7. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 som har en XRPD-profil som vist nedenfor:



8. Farmasøytisk sammensetning omfattende et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7 samt et farmasøytisk akseptabelt bæreremiddel.
- 5 9. Fremgangsmåte for hemming av en aktivitet av en P13K δ kinase *in vitro*, omfattende å sette kinasen i kontakt med et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7.
- 10 10. Salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse ved behandling av en sykdom i en pasient, hvor sykdommen er valgt fra idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), autoimmun hemolytisk anemi, vasculitis, systemisk lupus erytematosus, lupus nefritis, pemphigus, autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), membranøs nefropati, kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), Non-Hodgkin lymfom (NHL), hårcelleleukemi, mantelcellelymfom, Burkitt lymfom, 15 smålymfocytisk lymfom, follikulær lymfom, lymfoplasmacytisk lymfom, ekstranodal marginalsonelymfom, Hodgkins lymfom, Waldenstrøms makroglobulinemi, prolymfocytisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, myelofibrose, mukosa-assosiert lymfatisk vevslymfom (MALT), B-celle-lymfom, mediastinalt (thymisk) stor-B-celle-lymfom, lymfomatoid granulomatose, splenisk marginalsonelymfom, 20 primært effusjonslymfom, intravaskulært stor-B-celle-lymfom, plasmacelleleukemi, ekstramedullær plasmacytoma, ulmende myelom (aka asymptomatisk myelom), monoklonal gammopati av ubestemt signifikans (MGUS) og B-celle-lymfom; eller sykdommen er idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) valgt fra tilbakevendt ITP eller refraktorisk ITP;

eller sykdommen er vaskulitis valgt fra Behcets sykdom, Cogans syndrom, storcelleartritt, polymyalgia rheumatica (PMR) Takayusus artritt, Buergers sykdom (thromboangiitis obliterans), sentralnervesystem-vaskulitt, Kawasakis sykdom, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss-syndrom, blandet kryogloguinemia vaskulitt, (essensiell eller hepatitt-C-virus (HVC)-indusert), Henoch-Schönlein purpura (HSP), hypersensitivitets-vaskulitt, mikroskopisk polyangiitis, Wegeners granulomatose og anti-neutrofil cytoplasma-antistoff-assosiert (ANCA) systemisk vaskulitt (AASV);

eller sykdommen er non-Hodgkins lymfom (NHL) valgt fra tilbakevendt NHL, refraktorisk NHL og gjenoppstått flooikulær NHL;

eller sykdommen er B-celle-lymfom, hvor nevnte B-celle-lymfom er diffus stor-B-celle-lymfom (DLBCL);

eller sykdommen er B-celle-lymfom, hvor nevnte B-celle-lymfom er aktivert B-celle-liknende (ABC) diffust B-celle-lymfom eller germinal senter B-celle (GCB) diffust stor-B-celle-lymfom;

eller sykdommen er osteoartritt, restenose, atherosklerose, ben-lidelser, artritt, diabetisk retinopati, psoriasis, godartet prostatisk hypertrofi, inflammasjon, angiogenese, pankreatitt, nyresykdom, inflammatorisk tarmsykdom, myasthenia gravis, multippel sklerose eller Sjögrens syndrom;

eller sykdommen er reumatoid artritt, allergi, astma, glomerulonefritt, lupus eller inflammasjon relatert til en hvilken som helst av de tidligere nevnte;

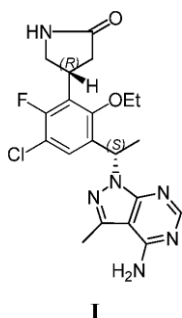
eller sykdommen er lupus som er lupus erytematosus eller nefrittisk lupus;

eller sykdommen er brystkreft, prostatakreft, tarmkreft, endometrial kreft, hjernekreft, blærekreft, hudkreft, kreft i uterus, ovariekreft, lungekreft, pankreatisk kreft, nyrekreft, gastrisk kreft eller en hematologisk kreft;

eller sykdommen er en hematologisk kreft som er akutt myeloblastisk leukemi eller kronisk myeloid leukemi;

eller sykdommen er akutt lungeskade (ALI) eller voksen respiratorisk nødssyndrom (ARDS).

11. Fremgangsmåte for fremstilling av salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7, omfattende å omsette en forbindelse av Formel I:



med saltsyre for å danne nevnte salt.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor nevnte saltsyre er 1 M vandig saltsyre.

5 13. Fremgangsmåte ifølge krav 11 eller 12, hvor nevnte omsetting utføres ved en temperatur på fra 45°C til 55°C.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 – 13, hvor fremgangsmåten omfatter:

10 å tilsette saltsyre til forbindelsen av Formel I ved romtemperatur for å danne en oppslemming; varme opp nevnte oppslemming til en temperatur på fra 45°C til 55°C for å danne en oppløsning og avkjøle oppløsningen til en temperatur på fra 0°C til 5°C for å krystallisere nevnte salt.