



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3292123 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

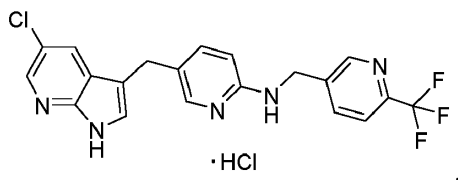
(45)	Translation Published	2020.11.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.22
(86)	European Application Nr.	16723225.5
(86)	European Filing Date	2016.05.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.03.14
(30)	Priority	2015.05.06, US, 201562157902 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	Plexxikon Inc., 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, USA
(72)	Inventor	IBRAHIM, Prabha, N., c/o Plexxikon Inc.91 Bolivar DriveSuite A, Berkeley, CA 94710, USA VISOR, Gary, Conrad, c/o Plexxikon Inc.91 Bolivar DriveSuite A, Berkeley, CA 94710, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	SOLID FORMS OF A COMPOUND MODULATING KINASES
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/063888 BUCAR ET AL.: "Disappearing polymorphs revisited", ANGEW. CHEM. INT. ED, vol. 54, 2015, pages 6972-6993,

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. En krystallinsk form av Forbindelse I:



I

5

som er Forbindelse I Form C, **karakterisert ved** et røntgen-pulver-diffraktogram omfattende topper ($\pm 0,2^\circ$) ved $7,3$, $23,3$ og $28,2^\circ 2\theta$ som bestemt med et diffraktometer ved bruk av Cu-K α -stråling.

2. Forbindelse I ifølge krav 1, videre omfattende topper ($\pm 0,2^\circ$) ved $16,6$ og $20,9^\circ 2\theta$.

- 10 3. Forbindelse I ifølge krav 1, videre omfattende et differensial skanne-kalorimetri (DSC) termogram omfattende en endoterm ved 234°C .

4. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for en sykdom eller tilstand-formidlet ved en protein kinase valgt fra c-fms, c-kit, Flt3 eller kombinasjoner av samme og/eller-formidlet ved makrofager eller mikroglia, hvori
- 15 sykdommen eller tilstanden er valgt fra brystkreft, uresecerbar eller metastatisk melanom med en KIT mutasjon, glioblastom, akutt myeloid leukemi, håravfall, skallethet, sårheling, androgenetisk håravfall (AGA), epilepsi, traumatisk hjerneskade, tauopathies, Erdheim Chesters Sykdom, Langerhans celle-histocytose, hårcelle-leukemi, ikke-småcellet lungekreft, cleroderma, fremre øyesykdom, bakre øyesykdom, lysosomal lagringssykdom, stamcelle ablasjon og myelopreparasjon
- 20 for stamcelletransplant, primær progressiv multippel sklerose, kompleks regionalt smertesyndrom, refleks sympatetisk dystrofi, muskulær dystrofi, Duchennes muskeldystrofi, causalgia, neuro-inflammasjon, neuroinflammatoriske lidelser, mild glemsomhet, HIV, Binswager type demens, demens med lewylegeme, prosencefali, mikroencefali, cerebral parese, medfødt vann på hjernen, hydrocephalus abdomini, progressiv supranukleær parese, glaukom, avhengighetslidelser, avhengigheter,
- 25 alkoholisme, tremors, Wilson's sykdom, vaskulær demens, multiinfarkt demens, fronto temporal demens, pseudo-demens, blærekreft, ureter kreft, urinrørkreft, urachus kreft, basalcelle karsinom, kolangiokarsinom, tykktarmkreft, endometrisk kreft, spiserørkreft, Ewing's sarkom, magekreft, hjernesvulst, hepatocellulær karsinom, Hodgkins lymfom, strupehode karsinom, leukemi, leverkreft, lungekreft, melanom, mesoteliom, pankreaskreft, endetarmkreft, nyrekreft, skjellet
- 30 celle karsinom, t celle lymfom, skjoldbruskkjertelkreft, monocytisk leukemi, feokromocytom, ondartede perifere nervecelletumorer, ondartede perifere nervebane tumorer (MPNST), kutane

og pleksiforme neurofibromas, leiomyoadenomatoid tumor, fibromer, livmors fibromer, leiomyosarkom, papillær skjoldbruskkjertelkreft, anaplastisk skjoldbruskkjertelkreft, medullær skjoldbruskkjertelkreft, follikulær skjoldbruskkjertel kreft, Hürthle celle karsinom, angiosarkom, liposarkom, ascites, ondartet ascites, mesoteliom, spyttkjertel tumorer, mukoepidermoid

5 karsinom på spyttkjertel, acinisk celle karsinom på spyttkjertelen, gastrointestinal stromale tumorer (GIST), tumorer som forårsaker effusjoner i potensielle rom i legemet, plevraeffusjoner, perikardiske effusjoner, bukhinneeffusjoner aka ascites, kjempecelletumorer (GCT), GCT på knokkel, pigmentert villonodulær synovitt (PVNS), seneskjede kjempecelle tumor (TGCT), TCGT på seneskjede (TGCT-TS), tumor angiogenese, parakrin tumorvekst eller tumorer som uttrykker avvik

10 eller på annen måte Fms, CSF1R, CSF1 eller IL-34, eller aktivering av mutasjoner eller translokasjoner av en hvilken som helst av de foran nevnte.

5. Blanding omfatter Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for en sykdom eller tilstand-formidlet ved en protein kinase valgt fra c-fms, c-sett, Flt3 eller kombinasjoner av

15 samme og/eller-formidlet ved makrofager eller mikroglia, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra brystkreft, uresecerbar eller metastatisk melanom med en KIT mutasjon, glioblastom, akutt myeloid leukemi, håravfall, skallethet, sårheling, androgenetisk håravfall (AGA), epilepsi, traumatisk hjerneskade, tauopathies, Erdheim Chester Sykdom, Langerhans celle-histocytose, hårcele-leukemi, ikke-småcellet lungekreft, cleroderma, fremre øyesykdom, bakre øyesykdom,

20 lysosomal lagringssykdom, stamcelle ablasjon og myelopreparasjon for stamcelletransplant, primær progressiv multippel sklerose, kompleks regionalt smertesyndrom, refleks sympatetisk dystrofi, muskulær dystrofi, Duchennes muskeldystrofi, causalgia, neuro-inflammasjon, neuroinflammatoriske lidelser, mild glemsomhet, HIV, Binswager type demens, demens med lewylegeme, prosencefali, mikroencefali, cerebral parese, medfødt vann på hjernen, hydrops

25 abdomini, progressiv supranukleær parese, glaukom, avhengighetslidelser, avhengigheter, alkoholisme, tremors, Wilson's sykdom, vaskulær demens, multiinfarkt demens, fronto temporal demens, pseudo-demens, blærekreft, ureter kreft, urinrørkreft, urachus kreft, basalcelle karsinom, kolangiokarsinom, tykktarmkreft, endometrisk kreft, spiserørkreft, Ewing's sarkom, magekreft, hjernesvulst, hepatocellulær karsinom, Hodgkins lymfom, strupehode karsinom, leukemi,

30 leverkreft, lungekreft, melanom, mesoteliom, pankreaskreft, endetarmkreft, nyrekreft, skjellet celle karsinom, t celle lymfom, skjoldbruskkjertelkreft, monocytisk leukemi, feokromocytom, ondartede perifere nervecelletumorer, ondartede perifere nervebane tumorer (MPNST), kutane og pleksiforme neurofibromas, leiomyoadenomatoid tumor, fibromer, livmors fibromer, leiomyosarkom, papillær skjoldbruskkjertelkreft, anaplastisk skjoldbruskkjertelkreft, medullær

35 skjoldbruskkjertelkreft, follikulær skjoldbruskkjertel kreft, Hürthle celle karsinom, angiosarkom, liposarkom, ascites, ondartet ascites, mesoteliom, spyttkjertel tumorer, mukoepidermoid karsinom på spyttkjertel, acinisk celle karsinom på spyttkjertelen, gastrointestinal stromale tumorer (GIST), tumorer som forårsaker effusjoner i potensielle rom i legemet, plevraeffusjoner,

- perikardiske effusjoner, bukhinneeffusjoner aka ascites, kjempecelletumorer (GCT), GCT på knokkel, pigmentert villonodulær synovitt (PVNS), seneskjede kjempecelle tumor (TGCT), TCGT på seneskjede (TGCT-TS), tumor angiogenese, parakrin tumorvekst eller tumorer som uttrykker avvik eller på annen måte Fms, CSF1R, CSF1 eller IL-34, eller aktivering av mutasjoner eller
- 5 translokasjoner av en hvilken som helst av de foran nevnte.
6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4, videre omfattende administrering til subjektet av en terapeutisk effektiv mengde av et annet terapeutisk middel, hvori det andre terapeutiske middel er: i) et alkylingsmiddel; ii) et antibiotikum; iii) en antimetabolitt; iv) et antistoff terapi middel; v) et hormon eller hormon antagonist; vi) et taxan; vii) et retinoid; viii) en alkaloid; ix) et
- 10 antiangiogenetisk middel; x) en topoisomerase inhibitor; xi) en kinase inhibitor valgt fra en PI3K inhibitor, Cdk4 inhibitorer; en Akt inhibitor; en Mek inhibitor, eller en EGFR inhibitor; xii) en målrettet signal transduksjon inhibitor; xiii) en biologisk responsmodifikator; xiv) et kjemoterapeutisk middel; xv) en Hsp90 inhibitor; xvi) en farnesyltransferase inhibitor; xvii) en aromatase inhibitor; xviii) en IDO inhibitor; xix) en histon acetyltransferase (HAT) inhibitor; xx)
- 15 histon deacetylase (HDAC) inhibitor; xxi) en sirtuin (SIRT) inhibitor; xxii) en BET inhibitor; eller xxiii) et antiangiogenetisk middel.
7. Blanding for anvendelse ifølge krav 5, videre omfattende administrering til subjektet av en terapeutisk effektiv mengde av et annet terapeutisk middel, hvori det andre terapeutiske middel er: i) et alkylingsmiddel; ii) en antibiotisk; iii) en antimetabolitt; iv) et antistoff terapi middel; v)
- 20 et hormon eller hormon antagonist; vi) et taxan; vii) et retinoid; viii) en alkaloid; ix) et antiangiogenetisk middel; x) en topoisomerase inhibitor; xi) en kinase inhibitor valgt fra en PI3K inhibitor, Cdk4 inhibitorer; en Akt inhibitor; en Mek inhibitor, eller en EGFR inhibitor; xii) en målrettet signal transduksjon inhibitor; xiii) en biologisk responsmodifikator; xiv) et kjemoterapeutisk middel; xv) en Hsp90 inhibitor; xvi) en farnesyltransferase inhibitor; xvii) en
- 25 aromatase inhibitor; xviii) en IDO inhibitor; xix) en histon acetyltransferase (HAT) inhibitor; xx) histon deacetylase (HDAC) inhibitor; xxi) en sirtuin (SIRT) inhibitor; xxii) en BET inhibitor; eller xxiii) et antiangiogenetisk middel.
8. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for seneskjede kjempecelle tumor (TGCT).
- 30 9. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for pigmentert villonodulær synovitt (PVNS).
10. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for ondartet perifer nervekappe tumorer (MPNST).
11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 10, for anvendelse i kombinasjon med sirolimus.

12. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for pleksiform neurofibrom.
13. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for eggstokkkreft.
- 5 14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11 eller krav 13, for anvendelse i kombinasjon med paklitaxel.
15. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for Alzheimers sykdom.
16. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for pankreaskreft.
- 10 17. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for kolorekta karsinom.
18. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for nevrofibromatose.
- 15 19. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for ben osteolyse og/eller bensmerte.
20. Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 for anvendelse i behandling av et subjekt som lider av eller med risiko for prostatakreft.
21. Framgangsmåte ved framstilling en kapsel omfatter Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3, omfattende å kombinere Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 med en farmasøytisk akseptabel bærer eller et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
- 20 22. Framgangsmåte ved framstilling en tablett omfattende Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3, omfattende å kombinere Forbindelse I ifølge ett av kravene 1 til 3 med en farmasøytisk akseptabel bærer eller et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.