



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3317281 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.22
(86)	European Application Nr.	16735945.4
(86)	European Filing Date	2016.07.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.09
(30)	Priority	2015.07.02, US, 201562188468 P 2015.12.28, US, 201562271708 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	Acerta Pharma B.V., Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, Nederland
(72)	Inventor	BLATTER, Fritz, Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach, Sveits INGALLINERA, Tim, 987 Haight StreetApt. 8, San Francisco, California 94117, USA BARF, Tjeerd, St. Luciastraat 7, 5371 AS Ravenstein, Nederland ARET, Edwin, Stellingmolenstraat 109, 1333 CJ Almere, Nederland KREJSA, Cecile, 3222 Northwest 65th Street, Seattle, Washington 98117, USA EVARTS, Jerry, 14491 NE 57th Street, Bellevue, Washington 98007, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID FORMS AND FORMULATIONS OF (S)-4-(8-AMINO-3-(1-(BUT-2- YNOYL)PYRROLIDIN-2-YL)IMIDAZO[1,5-A]PYRAZIN-1-YL)-N-(PYRIDIN-2-YL)BENZAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/010868

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 sammensetning som omfatter krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, hvor
5 nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er karakterisert av et transmisjonsrøntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter peaks ved 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 og 15,7 °2θ ± 0,2 °2θ, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ble gjort ved bruk
10 av en Cu-K_{α1} strålingskilde.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er
15 karakterisert av et transmisjonsrøntgenpulverdiffraksjonsmønster som videre omfatter peaks ved 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 og 18,2 °2θ ± 0,2 °2θ, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ble gjort ved bruk av en Cu-K_{α1} strålingskilde.

3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er karakterisert av et
20 transmisjonsrøntgenpulverdiffraksjonsmønster som videre omfatter en eller flere peaks som er valgt fra gruppen bestående av 11,3, 15,1, 16,1, 17,3, 19,2, 19,4, 19,8, 20,7, 21,1, 21,4, 21,6, 21,9, 22,6, 23,3, 23,6, 24,9, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,4, 26,8, 26,9, 27,7, 28,6, 29,1, 29,4, 30,1, 30,5, 31,7, 31,9, 32,2, 32,6, 33,1, 33,4, 34,5, 35,9, 36,1, 36,8, 37,4, 38,1, 38,9 og 39,5 °2θ ± 0,2 °2θ, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret
25 ble gjort ved bruk av en Cu-K_{α1} strålingskilde.

4. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er karakterisert ved et Raman-spektrum som omfatter peaks ved
30 1620, 1609, 1547, 1514 og 1495 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

5. Sammensetning ifølge krav 4, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er
35 karakterisert ved et Raman-spektrum som videre omfatter en eller flere peaks som er valgt fra gruppen bestående av 1680, 1574, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406 og 280 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

6. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er karakterisert ved et infrarødt (IR) spektrum som omfatter peaks ved 1621, 1608, 1403, 1303 og $764\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$.

5

7. Sammensetning ifølge krav 6, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er karakterisert ved et IR-spektrum som videre omfatter en eller flere peaks som er valgt fra gruppen bestående av 3367, 3089, 2246, 1682, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1345, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689, 665, 623 og $612\text{ cm}^{-1} \pm 4\text{ cm}^{-1}$.

10

8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte krystallinsk (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamid, fri base, er videre karakterisert ved fraværet av vann i krystallstrukturen.

15

9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som videre omfatter et ekstragranulært syrestoff.

10. Sammensetning ifølge krav 9, hvor det ekstragranulære syrestoffet er valgt fra gruppen bestående av fumarsyre, ravsyre, D-vinsyre, L-vinsyre, racemisk vinsyre, askorbinsyre, isoaskorbinsyre (også kjent som erytorbinsyre og D-araboaskorbinsyre), alginsyre eller et salt derav, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (også kjent som Kelacid NF), og Carbopol 971P (karboksypolymetylen), og kombinasjoner derav.

20

11. Sammensetning ifølge krav 9, hvor det ekstragranulære syrestoffet er alginsyre, eller et natrium- eller kaliumsalt derav, i en konsentrasjon mellom 5 til 33 vekt%.

12. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor sammensetningen videre omfatter i det minste en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

30

13. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvor den hyperproliferative sykdommen er valgt fra gruppen bestående av kronisk lymfocytisk leukemi, ikke-Hodgkins lymfom, diffus stor B-celle lymfom, mantelcellelymfom, follikulært lymfom, B-celle lymfoproliferativ sykdom, B-celle akutt lymfoblastisk leukemi, Waldenströms makroglobulinemi, Burkitts leukemi, Hodgkins sykdom, multippel myelom, akutt myeloid leukemi, juvenil myelomonocytisk leukemi, hårcelleleukemi, mastcelleleukemi, mastocytose, myeloproliferative lidelser (MPDs), myeloproliferativ neoplasm, polycytomia vera (PV), essensiell trombocytomi (ET), primær

35

myelofibrose (PMF), myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi (BCR-ABL1-positiv), kronisk nøytrofil leukemi, kronisk eosinofil leukemi, primært sentralnervesystem (CNS) lymfom, primært multifokalt lymfom av perifert nervesystem (PNS), tymuskreft, hjernekreft, glioblastom, lungekreft, plateepitelkreft, hudkreft (*f. eks*, melanom),
 5 øyekreft, retinoblastom, intraokulært melanom, munnhule og kreft i magehulen, blærekreft, gastrisk kreft, magekreft, kreft i bukspyttkjertelen, brystkreft, kreft i livmorhalsen, hode- og nakkekreft, renal kreft, nyrekreft, leverkreft, eggstokkreft, prostatakreft, tykktarmskreft, beinkreft (*f. eks*, metastatisk beinkreft), spiserørskreft, testikkelkreft, gynekologisk kreft, skjoldbruskkreft, epidermoid kreft, AIDS-relatert kreft
 10 (*f. eks*, lymfom), viralindusert livmorhalskarsinom (humant papillomavirus), nasofaryngeal karsinom (Epstein-Barr-virus), Kaposi sarkom, primær effusjonslymfom (Kaposi sarkom herpesvirus), hepatocellulært karsinom (hepatitt B og hepatitt-C-virus), T-celle leukemi (Humant T-celle leukemi-virus-1), godartet hyperplasi i huden, restenose, godartet prostatahypertrofi, tumorangiogenese, kronisk inflammatorisk sykdom,
 15 revmatoid artritt, åreforkalkning, inflammatorisk tarmsykdom, hudsykdommer som psoriasis, eksem og sklerodermi, diabetes, diabetisk retinopati, retinopati av prematuritet, aldersrelatert makulær degenerasjon, hemangioma, ulcerøs kolitt, atopisk dermatitt, pouchitt, spondylartritt, uveitt, Behcets sykdom, reumatisk polymyalgi, gigantcellearteritt, sarkoidose, Kawasaki sykdom, juvenil idiopatisk artritt, hidradenitis
 20 suppurativa, Sjögrens syndrom, psoriasisartritt, juvenil revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, Crohns sykdom, lupus og lupus nefritt.

14. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvor den hyperproliferative sykdommen er kronisk lymfocytisk leukemi.

15. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvor den hyperproliferative sykdommen er mantelcellelymfom.

16. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvor den hyperproliferative sykdommen er diffus stor B-celle lymfom.

17. Sammensetning ifølge krav 12 for anvendelse ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvor den hyperproliferative sykdommen er follikulært lymfom.