



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3513793 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

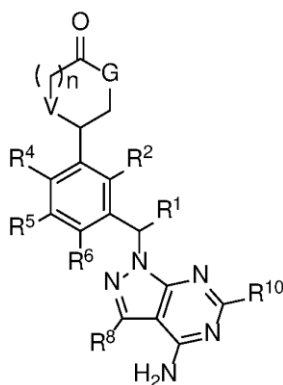
(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.10
(86)	European Application Nr.	18215449.2
(86)	European Filing Date	2012.08.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.24
(30)	Priority	2011.09.02, US, 201161530866 P 2012.02.03, US, 201261594882 P 2012.07.30, US, 201261677445 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
(62)	Divided application	EP3196202, 2012.08.31
(73)	Proprietor	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	LI, Yun-Long, 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, PA 19317, USA YAO, Wenqing, 748 Meadowbank Road, Kennett Square, PA 19348, USA COMBS, Andrew, P., 329 East Doe Run Road, Kennett Square, PA 19348, USA YUE, Eddy, W., 9 Altemus Drive, Landenberg, PA 19350, USA MEI, Song, 151 Monet Circle, Wilmington, DE 19808, USA ZHU, Wenyu, 30 Diemer Drive, Media, PA 19063, USA GLENN, Joseph, 103 Deer Horn Drive, Mount Royal, NJ 08061, USA MADUSKUIE, Thomas, P., Jr., c/o Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-off, Wilmington, DE 19803, USA SPARKS, Richard, B., 3316 Englewood Road, Wilmington, DE 19810, USA DOUTY, Brent, 3420 Strasburg Road East, Fallowfield, PA 19320, USA HE, Chunhong, 40 Magnolia Way, Chadds Ford, PA 19317, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

- (54) Title **HETEROCYCLYLAMINES AS PI3K INHIBITORS**
- (56) References
Cited: WO-A1-2010/036380
WO-A1-2007/042806
S. J. SHUTTLEWORTH ET AL: "Progress in the Preclinical Discovery and Clinical Development of Class I and Dual Class I/IV Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Inhibitors", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 18, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 2686-2714, XP055019800, ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986711796011229

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. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom, hvor sammensetningen omfatter en forbindelse av Formel VIIa:



VIIa

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

G er NH, n er 1 og V er O; eller

G er NH, n er 0 og V er CH₂; eller

G er O, n er 0 og V er NH;

10

R¹ er C₁₋₃ alkyl;

R² er halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoksy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoksy, fenyl eller 5-6-leddet heteroaryl; hvor nevnte fenyl og 5-6-leddete heteroaryl hver er eventuelt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoksy og C₁₋₄ haloalkoksy;

15

R⁴ er H, halogen, OH, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoksy eller C₁₋₄ haloalkoksy;

R⁵ er halogen, OH, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoksy, C₁₋₄ haloalkoksy eller cyklopropyl;

20

R⁶ er H, halogen, OH, CN, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoksy eller C₁₋₄ haloalkoksy;

R⁸ er H, halogen, -OH, -CN, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, Cy², -(C₁₋₃ alkyl)-Cy², OR^{a2}, SR^{a2}, C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=O)OR^{a2}, OC(=O)R^{b2}, OC(=O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=O)R^{b2}, NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)R^{b2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(=O)R^{b2}, NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(=O)R^{b2}, S(=O)₂R^{b2} eller S(=O)₂NR^{c2}R^{d2};

25

hvor nevnte C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl hver er eventuelt substituert med 1, 2, 3 eller 4 uavhengig valgte R¹¹-grupper;

R¹⁰ er H eller C₁₋₄ alkyl;

hver R^e er uavhengig valgt fra H, CN, OH, C₁₋₄ alkyl og C₁₋₄ alkoksy;

hver Cy² er uavhengig valgt fra C₃₋₇ cykloalkyl, 4-7-leddet heterocykloalkyl, fenyl, 5-6-leddet heteroaryl eller 9-10-leddet bicyklisk heteroaryl, hvorav hver er eventuelt substituert med 1, 2, 3 eller 4 uavhengig valgte R¹¹-grupper;

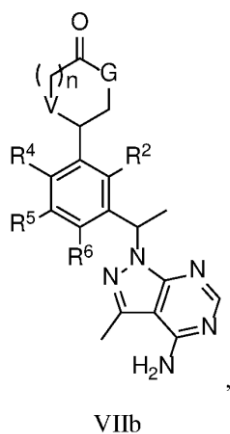
5 hver R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} og R^{d2} er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ cykloalkyl, 4-7-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5-6-leddet heteroaryl; hvor nevnte C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₇ cykloalkyl, 4-7-leddet heterocykloalkyl, fenyl og 5-6-leddet heteroaryl er hver eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 uavhengig valgte R¹¹-grupper;

10 eller R^{c2} og R^{d2} danner sammen med N-atomet til hvilket de er bundet, en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkyl-gruppe som er eventuelt substituert med – OH eller C₁₋₃ alkyl og

hver R¹¹ er uavhengig valgt fra OH, NO₂, CN, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₁₋₃ haloalkyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoksy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C₁₋₃ alkoksy, C₁₋₃ haloalkoksy, amino, C₁₋₃ alkylamino, di(C₁₋₃ alkyl)amino, tio, C₁₋₃ alkyltio, C₁₋₃ alkylsulfinyl, C₁₋₃ alkylsulfonyl, karbamyl, C₁₋₃ alkylkarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)karbamyl, karboky, C₁₋₃ alkylkarbonyl, C₁₋₄ alkoksykarbonyl, C₁₋₃ alkylkarbonylamino, C₁₋₃ alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C₁₋₃ alkylaminosulfonyl, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C₁₋₃ alkylaminosulfonylamino, di(C₁₋₃ alkyl)aminosulfonylamino, aminokarbonylamino, C₁₋₃ alkyolaminokarbonylamino og di(C₁₋₃ alkyl)aminokarbonylamino og

minst et farmasøytisk middel valgt fra gruppen bestående av kjemoterapeutika, anti-inflammatoriske midler, steroider, immunundertrykkende midler, cytostatiske midler, terapeutiske antistoffer, Bcr-Ab1 kinaseinhibitorer, Flt-3 kinaseinhibitorer, EGFR kinaseinhibitorer, HER2 kinaseinhibitorer, c-MET kinaseinhibitorer, VEGFR kinaseinhibitorer, PDGFR kinaseinhibitorer, cKit kinaseinhibitorer, IGF-1R kinaseinhibitorer, RAF kinaseinhibitorer, FAK kinaseinhibitorer, mTOR kinaseinhibitorer, PIM kinaseinhibitorer og AKT kinaseinhibitorer.

30 2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er en forbindelse av Formel VIIb:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 5 G er NH;
 n er 0;
 V er CH₂;
 R² er C₁₋₃ alkoksy;
 R⁴ er halogen, CN eller C₁₋₄ alkyl;
 10 R⁵ er halogen og
 R⁶ er H.

4. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 15 G er NH;
 n er 1;
 V er O;
 R² er C₁₋₃ alkoksy;
 R⁴ er halogen, CN eller C₁₋₄ alkyl;
 20 R⁵ er halogen og
 R⁶ er H.

5. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 25 G er O;
 n er 0;
 V er NH;
 R² er C₁₋₃ alkoksy;
 R⁴ er halogen;

R⁵ er halogen og

R⁶ er H.

6. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er valgt fra:

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-etoksy-6-metylphenyl}pyrrolidin-2-on;

6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-metoksy-6-metylphenyl}morfolin-3-on;

- 10 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}pyrrolidin-2-on;

4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-6-klor-3-etoksy-2-(5-oksypyrrolidin-3-yl)benzonitil og

- 15 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}-1,3-oksazolidin-2-on;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav av en hvilken som helst av de tidligere nevnte.

7. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}pyrrolidin-2-on eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}pyrrolidin-2-on eller et farmasøytisk akseptable salt derav.

9. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}pyrrolidin-2-on eller et farmasøytisk akseptable salt derav.

10. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-klor-2-etoksy-6-fluorphenyl}pyrrolidin-2-on eller et farmasøytisk akseptable salt derav.

11. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel VIIa er(R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-klor-2-etoksy-6-fluorfenyl}pyrrolidin-2-on eller et farmasøytisk akseptable salt derav.
- 5
12. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11 omfattende minst et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.
13. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 –
- 10 12, hvor nevnte sykdom er osteoartritt, restenose, aterosklerose, skjelettsykdommer, artritt, diabetisk retinopati, psoriasis, godartet hypertrofi av prostata, inflammasjon, angiogenese, pankreatitt, nyresykdom, inflammatorisk tarmsykdom, myastenia gravis, multippel klerose eller Sjögrens syndrom.
- 15 14. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 for anvendelse ved behandling av en immunbasert sykdom.
15. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor nevnte immunbaserte sykdom er reumatoid artritt, allergi, astma, glomerulonefritt, lupus eller
- 20 inflammasjon relatert til en hver av de ovennevnte.
16. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 for anvendelse ved behandling av kreft.
- 25 17. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 16, hvor nevnte krefttype er bryst, prostata, tarm, endometrisk, hjerne, blære, hud, uterus, ovarie, lunge, pankreatisk, nyre, gastrisk eller en hematologisk kreft.
18. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 17, hvor nevnte hematologiske
- 30 kreft er akutt myeloblastisk leukemi, kronisk myeloid leukemi eller B-celle-lymfom.
19. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 for anvendelse ved behandling av en lungesykdom i en pasient.
- 35 20. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 19, hvor nevnte lungesykdom er akutt lungeskade(ALI) eller respiratorisk nødssyndrom hos voksne (ARDS).