



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3847175 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.07
(86)	European Application Nr.	19858443.5
(86)	European Filing Date	2019.09.04
(87)	The European Application's Publication Date	2021.07.14
(30)	Priority	2018.09.05, US, 201862727321 P 2018.09.05, US, 201862727328 P 2018.09.05, US, 201862727339 P 2018.10.17, US, 201862746928 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:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	DOUTY, Brent, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA BURNS, David M., 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA COMBS, Andrew P., 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA JIA, Zhongjiang, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA LEVY, Daniel, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA YUE, Eddy W., 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF A PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/223414 WO-A1-2019/079469 US-A1- 2015 005 309 US-A1- 2012 329 792 US-A1- 2014 249 132 US-A1- 2007 099 925

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. Krystallinsk form for forbindelsen 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo-[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid.
2. Krystallinsk form ifølge krav 1, som er vannfri og ikke-solvatisert.
- 5 3. Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2, som er Form IA, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende:
 - (i) minst én topp, med hensyn til 2θ , ved $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) minst én topp, med hensyn til 2θ , ved $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) de følgende topper, med hensyn til 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; og/eller
 - 10 (iv) 4 eller flere av de følgende topper, med hensyn til 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ og $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som har:
 - 15 (i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist på fig. 1;
 - (ii) et DSC-termogram omfattende en endoterm topp som har et maksimum ved ca. 193°C ;
 - (iii) et differensialskannings-kalorimetritermogram (DSC) som vist på fig. 2; og/eller
 - 20 (iv) en termogravimetrisk analyse (TGA) som vist på fig. 3.
5. Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2, som er Form IIA, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende:
 - (i) minst én topp, med hensyn til 2θ , ved $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;

- (ii) minst én topp, med hensyn til 2θ , ved $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iii) minst to topper, med hensyn til 2θ , ved $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (iv) minst to topper, med hensyn til 2θ , ved $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ og $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (v) de følgende topper, med hensyn til 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; og/eller
 - (vi) 4 eller flere av de følgende topper, med hensyn til 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
6. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 5, som har:
- (i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist på fig. 4;
 - (ii) et DSC-termogram omfattende en endoterm topp som har et maksimum ved ca. 180°C ;
 - (iii) et differensialskannings-kalorimetritermogram (DSC) som vist på fig. 5; og/eller
 - (iv) som har en termogravimetrisk analyse (TGA) som vist på fig. 6.
7. Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2, som er Form IIIA, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende:
- (i) de følgende topper, med hensyn til 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; og/eller
 - (ii) 4 eller flere av de følgende topper, med hensyn til 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ og $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
8. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 7, som har:
- (i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist på fig. 7;

- (ii) et DSC-termogram omfattende en endoterm topp som har et maksimum ved ca. 143°C;
- (iii) et differensialskannings-kalorimetritermogram (DSC) som vist på fig. 8; og/eller
- 5 (iv) en termogravimetrisk analyse (TGA) som vist på fig. 9.
9. Salt som er 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid-hydrobromsyresalt.
10. Salt ifølge krav 9, som er et 1:1 støkiometrisk forhold mellom 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-
- 10 hydroksypropanamid og hydrobromsyre.
11. Salt ifølge krav 9 eller 10, som er en krystallinsk form.
12. Krystallinsk form ifølge krav 11, som er en solvatisert krystallinsk form, valgfritt en metanolsolvat-krystallinsk form.
13. Sammensetning omfattende en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst
- 15 av kravene 1 til 8 og 12, eller salt ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11; valgfritt hvor nevnte sammensetning ytterligere omfatter minst én farmasøytisk akseptabel bærer.
14. Fremgangsmåte ved hemming av en aktivitet av PI3K γ -kinase, omfattende å bringe kinaset i berøring *ex vivo* med en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst
- 20 av kravene 1 til 8 og 12, eller et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11; valgfritt hvor nevnte krystallinske form er en selektiv hemmer av PI3K γ via énn eller flere av PI3K α , PI3K β og PI3K δ .
15. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og 12, eller et salt ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, for anvendelse ved behandling
- 25 av en sykdom eller forstyrrelse i en pasient, hvor nevnte sykdom eller forstyrrelse er forbundet med unormal ekspresjon eller aktivitet av PI3K γ -kinase, hvor sykdommen eller forstyrrelsen er:

(i) en autoimmun sykdom eller forstyrrelse, kreft, hjerte- og karsykdom eller neurodegenerativ sykdom;

(ii) lungekreft, melanom, kreft i bukspyttkjertelen, brystkreft, prostatakreft, leverkreft, tykktarmskreft, endometriekreft, blærekreft, hudkreft, livmorkreft, 5 nyrekreft, magekreft, seminom, teratokarsinom, astrocytom, neuroblastom, gliom eller sarkom; valgfritt hvor sarkomet er Askins svulst, sarkom botryoides, kondrosarkom, Ewings sarkom, ondartet hemangioendoteliom, ondartet schwannom, osteosarkom, alveolar mykdelssarkom, angiosarkom, cystosarcoma phyllodes, dermatofibrosarcoma protuberans, desmoid svulst, desmoplastisk små 10 rundcellet svulst, epitelioid sarkom, ekstraskellet kondrosarkom, ekstraskellet osteosarkom, fibrosarkom, gastrointestinal stromal tumor (GIST), hemangiopericytom, hemangiosarkom, Kaposi sarkom, leiomyosarkom, liposarkom, lymfangiosarkom, lymfosarkom, ondartet perifer nerveskjedetumor (MPNST), nevrofibrosarkom, rhabdomyosarkom, synovialsarkom eller udifferensiert 15 pleomorft sarkom;

(iii) akutt myeloid leukemi, akutt monocytisk leukemi, lite lymfocytisk lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi (KLL), kronisk myelogen leukemi (CML), multippel myelom, T-celle-akutt lymfoblastisk leukemi (TALL), kutan T-cellelymfom, stor granulær lymfatisk leukemi, moden (perifer) t-celleneoplasma (PTCL), anaplastisk 20 storcellet lymfom (ALCL) eller lymfoblastisk lymfom; valgfritt hvor den modne (perifere) t-celle neoplasma (PTCL) er T-celle-prolymfocytisk leukemi, T-celle-granulær lymfocytisk leukemi, aggressiv NK-celleleukemi, mycosis fungoides/Sezary-syndrom, anaplastisk storcellet lymfom (T-celletype) , enteropatitype T-cellelymfom, voksen T-celleleukemi/lymfom eller 25 angioimmunoblastisk T-cellelymfom; valgfritt hvor anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) er systemisk ALCL eller primær kutan ALCL;

(iv) Burkitts lymfom, akutt myeloblastisk leukemi, kronisk myeloid leukemi, ikke-Hodgkins lymfom, Hodgkins lymfom, hårcelleleukemi, Mantelcellelymfom, små 30 lymfocytiske lymfomer, follikulært lymfom, xeroderoma pigmentosum, keratomfocantoma, lymfoplasmacytisk lymfom, ekstranodal marginalsonelymfom, Waldenstroms makroglobulinemi, prolymfocytisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, myelofibrose, slimhinne-assosiert lymfatisk vev (MALT)-lymfom, mediastinalt (tymisk) stort B-celle lymfom, granulent lymfom, marginalsonelymfom i milt, primært effusjonslymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, 35 plasmacelleleukemi, ekstramedullært plasmacytom, ulmende myelom (også kjent

som asymptomatisk myelom), monoklonal gammopati av ubestemt signifikans (MGUS), eller diffust storcellet B-cellelymfom; valgfritt hvor:

- 5 (a) ikke-Hodgkin's lymphomaet (NHL) er NHL-relaps, refraktær NHL, tilbakevendende follikulær NHL, indolent NHL (iNHL) eller aggressiv NHL (aNHL);
- (b) det diffuse stor B-cellelymfomet er aktivert B-celle-lignende (ABC) diffust stor B-cellelymfom, eller germinalsenter-B-celle (GCB) diffust stor B-cellelymfom; eller
- 10 (c) nevnte Burkitts lymfom er endemisk Burkitts lymfom, sporadisk Burkitts lymfom eller Burkitts-lignende lymfom;
- (v) revmatoid artritt, multippel sklerose, systemisk lupus erytematøs, astma, allergi, allergisk rhinitt, pankreatitt, psoriasis, anafylaksi, glomerulonefritt, inflammatorisk tarmsykdom, trombose, hjernehinnebetennelse, encefalitt, diabetisk retinopati, godartet prostatahypertrofi, myasthenia gravis, Sjögrens syndrom,
- 15 osteoartritt, restenose eller aterosklerose; eller
- (vi) hjertehypertrofi, hjertemyocytt-dysfunksjon, akutt koronarsyndrom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), kronisk bronkitt, forhøyet blodtrykk, iskemi, iskemi-reperfusjon, vasokonstriksjon, anemi, bakteriell infeksjon, virusinfeksjon, graftavstøtning, nyresykdom, anafylaktisk sjokkfibrose, skjelettmuskelatrofi,
- 20 skjelettmuskelhypertrofi, angiogenese, sepsis, graft-versus-host-sykdom, allogen eller xenogen transplantasjon, glomerulosklerose, progressiv nyrefibrose, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), autoimmun hemolytisk anemi, vaskulitt, systemisk lupus erythematosus, lupus nefritis, pemfigus eller membranøs nefropati; valgfritt hvor
- 25 (a) nevnte idiopatiske trombocytopenisk purpura (ITP) er residiverende ITP eller refraktær ITP;
- (b) nevnte vaskulitt er Behcets sykdom, Cogans syndrom, kjempecellearteritt, polymyalgia rheumatica (PMR), Takayasu artritt, Buerger's sykdom (tromboangiitis obliterans), vaskulitt i
- 30 sentralnervesystemet, Kawasaki-sykdom, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss-syndrom, blandet kryoglobulinemivaskulitt (essensiell eller hepatitt

C-virus (HCV)-indusert), Henoch-Schönlein purpura (HSP), hypersensitivitetsvaskulitt, mikroskopisk polyangiitt, Wegeners granulomatose eller anti-nøytrofil cytoplasma antistoffassosiert (ANCA) systemisk vaskulitt (AASV); eller

- 5 (c) sykdommen eller forstyrrelsen er Alzheimers sykdom, trauma i sentralnervesystemet, eller slag.

16. Fremgangsmåte ved fremstilling av en krystallinsk form for forbindelsen 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksipropanamid, omfattende å løse opp forbindelsen i et
10 løsningsmiddel for å danne en blanding og krystallisere forbindelsen fra blandingen.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor løsningsmidlet omfatter isopropylacetat; valgfritt hvor løsningsmidlet ytterligere omfatter heptan.

18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 16 eller 17, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å varme opp blandingen til en temperatur fra
15 ca. 70°C til ca. 90°C; valgfritt hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å avkjøle blandingen til romtemperatur.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor løsningsmidlet omfatter metanol.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å varme opp blandingen til en temperatur fra ca. 50°C til ca. 70°C; valgfritt hvor
20 fremgangsmåten ytterligere omfatter å avkjøle blandingen til romtemperatur.

21. Fremgangsmåte ved fremstilling av et hydrobromsyresalt av forbindelsen 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksipropanamid, omfattende å løse opp forbindelsen i et løsningsmiddel for å danne en blanding og tilsette hydrobromsyren til blandingen.

25 22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor løsningsmidlet omfatter metanol.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 21 eller 22, hvor:

(i) hydrobromsyren tilsettes til blandingen som en vandig oppløsning av hydrobromsyre;

(ii) et overskudd på hydrobromsyre tilsettes til blandingen beregnet på 1 ekvivalent 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid; og/eller

(iii) ca. 1,1 til ca. 1,5 ekvivalenter hydrobromsyre tilsettes til blandingen
5 beregnet på 1 ekvivalent 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid.

24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 21 til 23, ytterligere omfattende å i det vesentlige isolere nevnte 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid-
10 hydrobromsyresalt.

25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor nevnte 2-(3-(8-amino-6-(trifluormetyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-metylfenyl)-3,3,3-trifluor-2-hydroksypropanamid-hydrobromsyresalt isoleres som krystallinsk form; valgfritt en metanolsolvat-krystallinsk form.