



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2321283 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 239/48 (2006.01)*  
*A61K 31/506 (2006.01)*  
*A61P 9/00 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*

*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 403/12 (2006.01)*  
*C07D 413/12 (2006.01)*  
*C07D 417/12 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2016.11.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2016.07.13

(86) European Application Nr. 09755219.4

(86) European Filing Date 2009.04.16

(87) The European Application's Publication Date 2011.05.18

(30) Priority 2008.04.16, US, 45399 P  
2008.04.16, US, 45406 P  
2008.04.16, US, 45417 P  
2008.12.05, US, 120341 P  
2008.12.05, US, 120344 P  
2008.12.05, US, 120348 P

(84) Designated Contracting States 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 SE SI SK TR

(73) Proprietor Portola Pharmaceuticals, Inc., 270 East Grand Avenue Suite 22, South San Francisco California 94080, US-USA

(72) Inventor BAUER, Shawn, M., 181 Beachview Avenue, Pacifica, CA 94044, US-USA  
JIA, Zhaozhong, J., 3416 Leafwood Court, San Mateo, CA 94403, US-USA  
SONG, Yonghong, 860 Polaris Avenue, Foster City, CA 94404, US-USA  
XU, Qing, 968 Diaz Lane, Foster City, CA 94404, US-USA  
MEHROTRA, Mukund, 464 Miller Avenue Apt. 12, South San Francisco, CA 94080, US-USA  
ROSE, Jack, W., 307 27th Avenue, San Mateo, CA 94403, US-USA  
HUANG, Wolin, 872 Arcturus Circle, Foster City, CA 94404, US-USA  
VENKATARAMANI, Chandrasekar, 1 Chart Lane, Redwood City, CA 94065, US-USA  
PANDEY, Anjali, 4506 Amiens Avenue, Fremont, CA 94555, US-USA

(74) Agent or Attorney Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

---

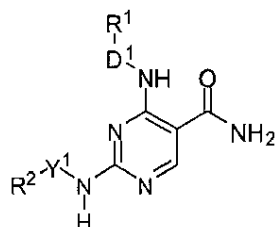
(54) Title **2,6-DIAMINO-PYRIMIDIN-5-YL-CARBOXAMIDES AS SYK OR JAK KINASES INHIBITORS**

(56) References Cited EP-A- 1 518 855  
WO-A-2008/009458  
WO-A1-2010/129802  
US-A1- 2004 029 902

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 forbindelse som har formel I:



(I)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

D<sup>1</sup> er C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, eventuelt substituert med fra 1 til 4 substituenters uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av: C<sub>1-8</sub>alkyl, amino, hydroksy, C<sub>1-8</sub>alkylkarbonyl, aminokarbonyl, C<sub>1-8</sub>alkoksykarbonylamino, arylC<sub>1-8</sub>alkoksykarbonylamino, fenyl og heterocyklylC<sub>1-8</sub>alkylen;

R<sup>1</sup> er valgt fra gruppen bestående av H, C<sub>1-8</sub>alkyl, amino, aminokarbonyl, hydroksyl, C<sub>1-8</sub>alkoksy, C<sub>1-8</sub>halogenalkyl, C<sub>2-8</sub>alkenyl, C<sub>2-8</sub>alkynyl, okso, cyano, C<sub>1-8</sub>alkoksykarbonyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, aryl og heterocyklyl; og hver heterocyklyl er eventuelt substituert med fra 1 til 4 substituenters valgt fra gruppen bestående av: C<sub>1-8</sub>alkyl, halogen, okso, amino, C<sub>1-8</sub>alkoksy, C<sub>1-8</sub>alkylkarbonyl, arylC<sub>1-8</sub>alkoksykarbonyl, aminokarbonyl, arylC<sub>1-8</sub>alkylenekarbonyl og C<sub>1-8</sub>alkylsulfonyl;

Y<sup>1</sup> er valgt fra gruppen bestående av

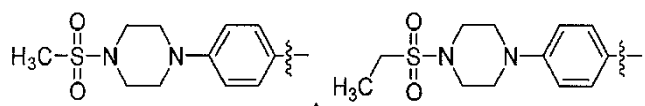
(a) aryl; eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenters, R<sup>4a</sup>, uavhengig valgt fra gruppen bestående av C<sub>1-8</sub>alkyl, C<sub>1-8</sub>alkoksyC<sub>1-8</sub>alkyl, aminokarbonyl-, hydroksyl, okso, halogen, hydroksy, C<sub>1-8</sub>alkoksy og C<sub>1-8</sub>alkylsulfonyl;

(b) heteroaryl, eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenters, R<sup>4a</sup>, uavhengig valgt fra gruppen som består av C<sub>1-8</sub>alkyl, C<sub>1-8</sub>alkoksyC<sub>1-8</sub>alkyl, aminokarbonyl-, hydroksyl, okso, halogen, hydroksy, C<sub>1-8</sub>alkoksy og C<sub>1-8</sub>alkylsulfonyl;

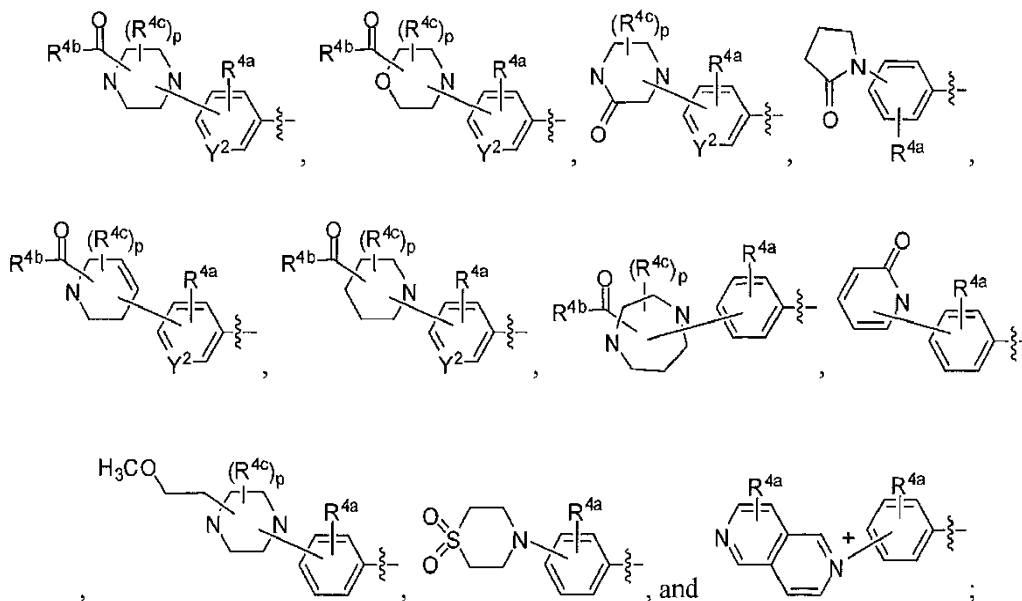
R<sup>2</sup> er en heterocyklyl eller heteroaryl substituert med minst én gruppe, R<sup>3</sup>, valgt fra gruppen bestående av aminoC<sub>1-8</sub>alkyl-, C<sub>1-8</sub>alkoksyC<sub>1-8</sub>alkyl-, okso-, C<sub>1-8</sub>alkylkarbonyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkylkarbonyl, heterocyklylkarbonyl, C<sub>1-8</sub>alkyl-

karbonylamino, C<sub>3-8</sub>cykloalkylkarbonylamino, heterocyklylkarbonylamino, C<sub>1-8</sub>alkylsulfonyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkylsulfonyl og heterocyklyl;  
 og hvor R<sup>2</sup> er ytterligere substitueret med fra 1 til 2 substituent, R<sup>4c</sup>, uavhengig  
 5 valgt fra gruppen bestående av C<sub>1-8</sub>alkyl, C<sub>1-8</sub>alkoksy, halogen, aminokarbonyl, okso, hydroksyl, aminoC<sub>1-8</sub>alkylen, C<sub>1-8</sub>alkoksyC<sub>1-8</sub>alkylen, C<sub>1-8</sub>alkylkarbonyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkylkarbonyl, heterocyklylkarbonyl, C<sub>1-8</sub>alkylkarbonylamino, C<sub>3-8</sub>cykloalkylkarbonylamino, heterocyklylkarbonylamino, C<sub>1-8</sub>alkylsulfonyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkylsulfonyl, heterocyklyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, C<sub>1-8</sub>alkylcykloalkylen, heteroaryl;  
 10 hvor cykloalkyl refererer til en mono- eller polycyklisk hydrokarbon-alkyl, -alkenyl- eller -alkynylgruppe som kan danne en brodannende ring eller en spiroring, og som kan ha én eller flere dobbelt- eller trippelbinding(er).

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor -Y<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-delen er valgt fra gruppen bestående av:



15



Y<sup>2</sup> er N, CH eller C;

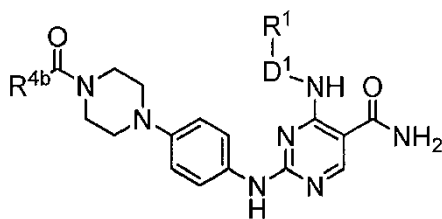
20 R<sup>4a</sup> er valgt fra gruppen bestående av H og C<sub>1-8</sub>alkyl;

hver R<sup>4c</sup> er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C<sub>1-8</sub>alkyl, aminokarbonyl-, hydroksyl, okso, C<sub>1-8</sub>alkoksy og halogen;

hver R<sup>4b</sup> er uavhengig valgt fra gruppen som består av C<sub>1-8</sub>alkyl og heterocyklyl; indeksen p er 0, 1, 2 eller 3; og

25 den bølgede linjen angir tilknytningspunktet til resten av molekylet.

3. Forbindelse ifølge krav 2, med formelen Id1:



(Id1)

eller en farmasøytisk akseptabelt tautomer, salt eller stereoisomer derav.

5 4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor: D<sup>1</sup> er cyklopropyl.

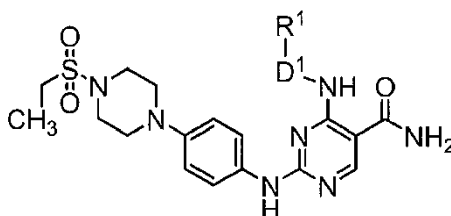
5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor: D<sup>1</sup> er cyclobutyl.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor: D<sup>1</sup> er cyclopentyl.

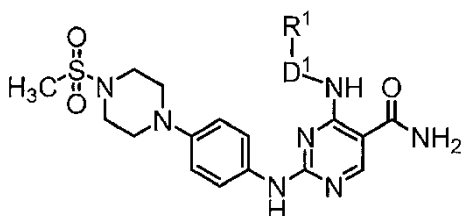
10

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor: D<sup>1</sup> er cycloheksyl.

8. Forbindelse ifølge krav 1 som har formelen:



15 eller



eller en farmasøytisk akseptabelt tautomer, salt eller stereoisomer derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

- 2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklobutylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-3-chlorofenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 5 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-propionylpiperazin-1-yl)fenylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(4-(cyklopropanekarbonyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(4-acetyl-2-oksopiperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 10 2-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-3-fluorfenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(4-acetyl-2-karbamoylpiperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 15 (R)-2-(4-(4-acetyl-3-metylpiperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- (R)-2-(4-(4-acetyl-2-metylpiperazin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(6-(4-acetylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylamino)-4-(cyklopropylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 20 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 25 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 4-(cyklobutylamino)-2-(4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(1-acetylpiperidin-4-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 30 (cyklopropylamino)-2-(4-(4-(pyrrolidin-1-karbonyl)piperidin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(morfoline-4-karbonyl)piperidin-1-yl)fenylamino)pyrimidin-5-karboksamid;
- 35 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(cyklopropylsulfonyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;
- 2-(4-(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)pyrimidin-5-karboksamid;

- 2-(4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)pyrimidin-5-karboksamid;  
 4-(cyklopropylamino)-2-(4-dioksotiomorfolinofenylamino)pyrimidin-5-karboksamid;  
 5 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid;  
 4-(cyklopropylamino)-2-(4-(4-(N-metylacetamido)piperidin-1-yl)fenylamino)-pyrimidin-5-karboksamid; og  
 10 2-(4-(4-(aminometyl)piperidin-1-yl)fenylamino)-4-(cyklopropylamino)-pyrimidin-5-karboksamid.

**10.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse ved behandling av menneske- eller dyrekroppen ved kirurgi eller terapi.

- 15 **11.** En sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller et fortynningsmiddel.

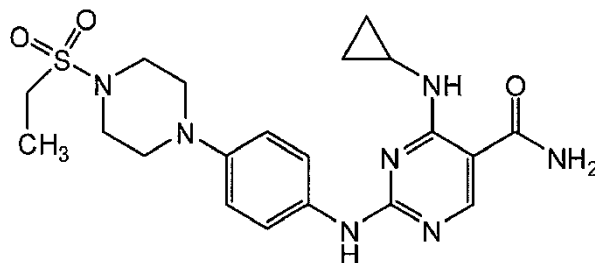
- 12.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av kardiovaskulær sykdom, inflammatorisk sykdom, autoimmun sykdom og celle-proliferativ lidelse.  
 20

**13.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse ved behandling av:

- 25 en kardiovaskulær sykdom valgt fra gruppen bestående av restenose, trombose, immun trombocytopenisk purpura, heparin-indusert trombocytopeni, dilatert kardiomyopati, sigdcellesykdom, aterosklerose, myokardialt infarkt, vaskulær betennelse, ustabil angina og akutte koronarsyndromer;  
 en inflammatorisk sykdom er valgt fra gruppen bestående av allergi, astma,  
 30 reumatoid artritt, B-celle-medierte sykdommer, slik som non-Hodgkin lymfom, antifosfolipid-syndrom, lupus, psoriasis, multippel sklerose, nyresykdom i sluttstadiet og Crohns sykdom;  
 en autoimmun sykdom valgt fra gruppen bestående av hemolytisk anemi, immun trombocytopenisk purpura, multippel sklerose, psoriasis og Sjøgrens syndrom;  
 35 eller  
 en celle-proliferativ lidelse valgt fra gruppen bestående av leukemi, et lymfom, myeloproliferative sykdommer, hematologiske maligniteter og kronisk idiopatisk myelofibrose.

**14.** Et sett omfattende en sammensetning ifølge krav 11, emballasje og instruksjoner for bruk.

**15.** Forbindelse ifølge krav 1, som har strukturen:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.