



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2373169 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/60 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

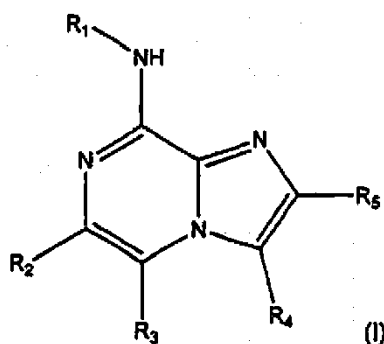
(21)	Translation Published	2015.10.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.05.20
(86)	European Application Nr.	09832228.2
(86)	European Filing Date	2009.12.07
(87)	The European Application's Publication Date	2011.10.12
(30)	Priority	2008.12.08, US, 120587 P 2008.12.23, US, 140514 P 2009.09.09, US, 240979 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 SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Gilead Connecticut, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA
(72)	Inventor	MITCHELL, Scott A., 13 Morris Road, East HavenConnecticut 06513, US-USA CURRIE, Kevin S., 9 Overlook Drive, North BranfordConnecticut 06471, US-USA BLOMGREN, Peter A., 20 James Road, North BranfordConnecticut 06471, US-USA KROPF, Jeffrey E., 203 Greens Farm Road, BranfordConnecticut 06405, US-USA LEE, Seung H., 109 Stannard Avenue, BranfordConnecticut 06405, US-USA XU, Jianjun, 4 Stone Ridge Lane, BranfordConnecticut 06405, US-USA STAFFORD, Douglas G., 925 Meadow Lane, NiskayunaNew York 12309, US-USA HARDING, James P., 4 Helen Terrace, Loudonville, NY 12211, US-USA BARBOSA, Antonio J., Jr., 127 Watertown Road, Middlebury, CT 06762, US-USA ZHAO, Zhongdong, 377 Old Rock Road, Branford, CT 06405, US-USA ARMISTEAD, David, M, 10 Briant Drive, Sudbury, MA 01776, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	IMIDAZOPYRAZINE SYK INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-02/060492 WO-A1-2005/085252 WO-A1-2009/102468 WO-A2-2005/047290 US-A1- 2006 183 746

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. Minst én kjemisk enhet valgt blant forbindelser med formel (I):



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor

R₁ er valgt fra (1-hydroksycyklobutyl)fenyl, (1,1,1-trifluor-2-hydroksypropan-2-yl)fenyl, (2,2,2-trifluor-1-hydroksyetyl)fenyl, (1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-hydroksypropan-2-yl)fenyl, (2-hydroksy-2-metylpropoksy)-3-metoksyfenyl, (2-hydroksyetyl)(metyl)amino)-3-metoksyfenyl, (2-metoksyetyl)(metyl)amino)-3-metoksyfenyl, (1-hydroksyetyl)fenyl, 3,4-dimetoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-etoksy-3-metoksyfenyl, 4-hydroksymetyl-3-metoksyfenyl, 3-hydroksymetyl-4-metoksy-fenyl, 2-fluor-4-metoksyfenyl, 4-(dimetylamino propoksy-3-metoksyfenyl, 4-hydroksypropoksy-3-metoksyfenyl, 4-(2-hydroksy-1,1-dimetyletyl)fenyl, 4-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenyl, 4-metoksy-3-(pyrrolidin-1-yl)fenyl, 3-metoksy-4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl, 3-metoksy-4-(propan-2-yloksy)fenyl, 3-metoksy-4-(morfolin-4-yl)fenyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl, 4-(3-hydroksypyrrolidinyl)fenyl, 4-(4-hydroksypiperidinyl)-3-metoksyfenyl, 4-(3-hydroksyazetidiny)-3-metoksyfenyl, 4-(3-hydroksypyrrolidinyl)-3-metoksyfenyl, 4-(2-metoksypropan-2-yl)fenyl, 4-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-metoksyfenyl, 4-(4-etylpiperazin-1-yl)fenyl, 4-(3-hydroksy-3-metylpiperidinyl)-fenyl, 3-hydroksymetylphenyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl, 4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oksazin-6-yl, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]-[1,4]oksazepin-7-yl, 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oksazepin-7-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-2-on-6-yl og 2,3-dihydro-1H-indol-2-on-5-yl;

R₂ er valgt fra 2-fluorpyridin-4-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-klorpyridin-3-yl og 2-aminopyridin-5-yl;

R₃ er valgt fra hydrogen, C₁-C₄alkyl, og halogen;

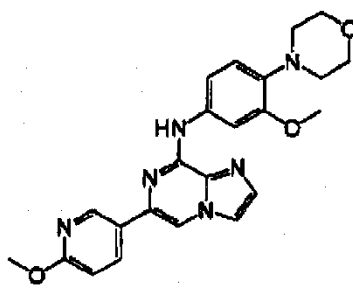
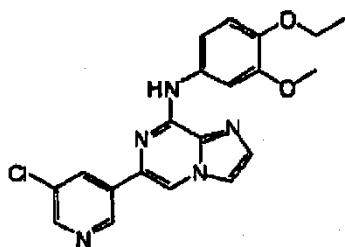
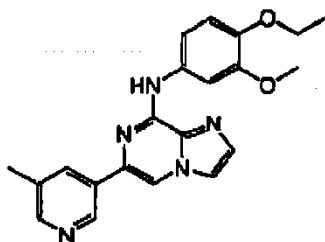
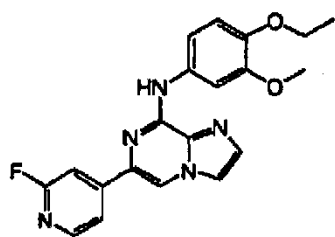
R₄ er valgt fra hydrogen og C₁-C₄alkyl; og

Rs er hydrogen.

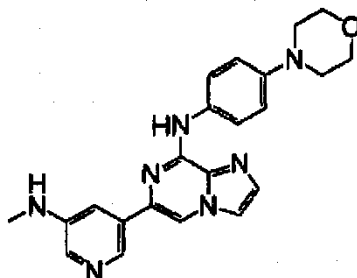
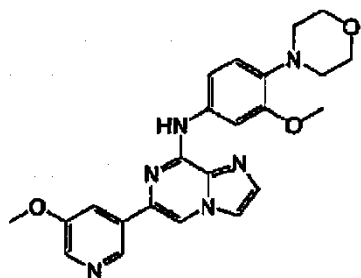
2. Minst én kjemisk enhet ifølge krav 1, hvor R₁er valgt fra (1-hydroksyetyl) fenyl,
 3,4-dimetoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-etoksy-3-metoksyfenyl, 4-hydroksymetyl-3-
 5 metoksyfenyl, 3-hydroksymetyl-4-metoksy-fenyl, 2-fluor-4- metoksyfenyl, 4-
 (dimetylamino)propoksy-3-metoksyfenyl, 4-hydroksypropoksy-3-metoksyfenyl, 4-(2-
 hydroksy-1, 1-dimetyletyl)fenyl, 4-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenyl, 4-metoksy-3-
 (pyrrolidin-1-yl)fenyl, 3-metoksy-4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl, 3-metoksy-4-(propan-2-
 10 yloksy)fenyl, 3-metoksy-4-(morfolin-4-yl)fenyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl, 4-(3-
 hydroksypyrrrolidinyl)fenyl, 4-(4-hydroksypiperidinyl)-3-metoksyfenyl, 4-(3-
 hydrokskyazetidiny)-3-metoksyfenyl, 4-(3-hydroksypyrrrolidinyl)-3-metoksyfenyl, 4-
 (2-metoksypropan-2-yl)fenyl, 4-(4-etyl piperazin-1-yl)-3-metoksyfenyl, 4-(4-
 etyl piperazin-1-yl)fenyl, 4-(3-hydroksy-3-metyl piperidinyl)fenyl og 3-
 hydroksymetyl fenyl.

15

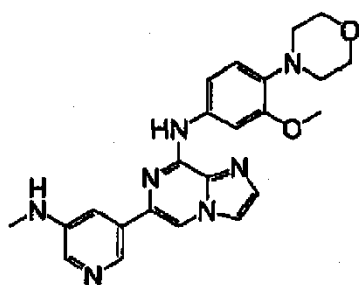
3. Minst én kjemisk enhet valgt fra:



20



og



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 **4.** Farmasøytisk preparat som omfatter minst én kjemisk enhet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, sammen med minst én farmasøytisk akseptabel vehikkel valgt blant bærere, adjuvanter og hjelpestoffer.
- 10 **5.** Minst én kjemisk enhet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et menneske som har en sykdom valgt fra gruppen bestående av kreft, en autoimmun sykdom, en inflammatorisk sykdom og en allergisk lidelse.
- 15 **6.** Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 5, hvor en effektiv mengde av nevnte minst ene kjemiske enhet er administrert intravenøst, intramuskulært, parenteralt eller oralt.
- 20 **7.** Minst én kjemisk enhet for anvendelse ifølge krav 5, hvor sykdommen er valgt fra gruppen bestående av reumatoid artritt, allergisk rhinitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), akutt lungesvikt-syndrom (ARDS), allergi-indusert inflammatorisk sykdom, multipel sklerose, akutt inflammatorisk reaksjon og polycystisk nyresykdom.
- 25 **8.** Minst én kjemisk enhet for bruk i henhold til krav 5, hvor sykdommen er B-celle-lymfom eller leukemi.
- 30 **9.** Fremgangsmåte for bestemmelse av nærværet av Syk i en prøve, som omfatter å kontakte prøven med minst én kjemisk enhet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, under betingelser som muliggjør påvisning av Syk-aktivitet, å detektere et nivå av Syk-aktivitet i prøven, og derfra å bestemme nærværet eller fraværet av Syk i prøven.
- 10.** *In vitro*-fremgangsmåte for inhibering av B-celle-aktivitet som omfatter å kontakte celler som uttrykker Syk med minst én kjemisk enhet ifølge hvilket som helst av

kravene 1 til 3, i en mengde som er tilstrekkelig til å redusere påvisbart B-celleaktivitet *in vitro*.

- 5 **11.** *In vitro*-fremgangsmåte for inhibering av ATP-hydrolyse, idet fremgangsmåten omfatter å kontakte celler som uttrykker Syk med minst én kjemisk enhet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, i en mengde som er tilstrekkelig til detekterbart å redusere nivået av ATP-hydrolyse *in vitro*.