



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2460806 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.04
(86)	European Application Nr.	10804531.1
(86)	European Filing Date	2010.07.30
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.06
(30)	Priority	2009.07.31, JP, 2009179502 2009.08.13, US, 274137 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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	Japan Tobacco, Inc., 2-1, Toranomom 2-chome Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP-Japan
(72)	Inventor	NOJI, Satoru, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan SHIOZAKI, Makoto, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan MIURA, Tomoya, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan HARA, Yoshinori, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan YAMANAKA, Hiroshi, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan MAEDA, Katsuya, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan HORI, Akimi, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan INOUE, Masafumi, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan HASE, Yasunori, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1 Murasaki-cho, Takatsuki-shi Osaka 569-1125, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **NITROGEN-CONTAINING SPIRO-RING COMPOUND AND MEDICINAL USE OF SAME**

(56) References Cited: WO-A1-99/65909

WO-A1-2006/127587

WO-A1-2008/119792

WO-A2-2007/071393

JP-T- 2002 518 393

JP-T- 2002 518 394

JP-T- 2008 525 463

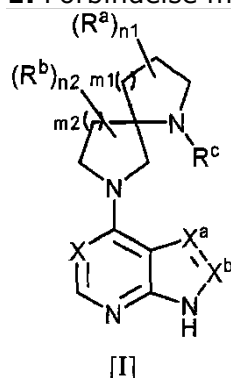
JP-T- 2008 545 660

JP-T- 2009 501 130

JP-T- 2009 520 725

JIANG, JIAN-KANG ET AL.: 'Examining the chirality, conformation and selective kinase inhibition of 3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl (7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile (CP-690, 550)' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 51, no. 24, 19 November 2008, pages 8012 - 8018, XP008149952

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. Forbindelse med følgende generelle formel [I]:**

5 hvori R^a er like eller forskjellige og hver:

(1) C_{1-6} -alkyl eller

(2) halogenatom,

$n1$ er et heltall valgt fra 0 til 4,

R^b er like eller forskjellige og hver:

10 (1) C_{1-6} -alkyl eller

(2) halogenatom,

$n2$ er et heltall valgt fra 0 til 4,

$m1$ er et heltall valgt fra 0 til 3,

$m2$ er et heltall valgt fra 1 til 4,

15 $X^a=X^b$ er:

(1) $CH=CH$,

(2) $N=CH$ eller

(3) $CH=N$,

X er:

20 (1) nitrogenatom eller

(2) $C-R^d$, hvori R^d er hydrogenatom eller halogenatom,

R^c er en gruppe valgt fra følgende (1) til (6):

(1) hydrogenatom,

(2) C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med samme eller forskjellige 1 til 5

25 substituenten valgt fra følgende gruppe A,

(3) $-C(=O)-R^{c1}$,

(4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,

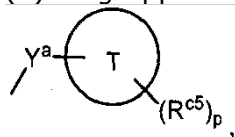
(5) $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$

i hvilken R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} og R^{c4} er like eller forskjellige og hver:

30 (i) hydrogenatom eller

(ii) C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med samme eller forskjellige 1 til 5 substituenten valgt fra følgende gruppe A eller

(6) en gruppe med formel:



5 i hvilken Y^a er en gruppe valgt fra følgende (i) til (iii):

(i) C_{1-6} -alkylen,

(ii) $-C(=O)-$ eller

(iii) $-C(=O)-O-$,

Ring T er:

10 (i) C_{6-10} -aryl,

(ii) C_{3-10} -sykloalkyl eller

(iii) mettet monoheterosyklyl, hvori det mettede monoheterosyklylet omfatter 1 til 4 heteroatomer valgt fra nitrogenatom, oksygenatom eller svovelatom så vel som karbonatomer, og antallet av de konstituerende ringatomene er 3 til 7,

15 R^{c5} er like eller forskjellige og hver:

(i) cyano eller

(ii) nitro,

p er et heltall valgt fra 0 til 4,

gruppe A er gruppen bestående av:

20 (a) hydroksyl,

(b) C_{1-6} -alkoksy,

(c) cyano,

(d) C_{1-6} -alkoksykarbonyl,

(e) C_{1-6} -alkylkarbonyloksy og

25 (f) C_{2-6} -alkenyloksy eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori, i den generelle formelen [I], n_1 er et heltall valgt fra 0 til 2,

30 n_2 er et heltall valgt fra 0 til 2,

m_1 er et heltall valgt fra 0 til 3,

m_2 er et heltall valgt fra 1 til 3,

X er:

(1) nitrogenatom eller

35 (2) $C-R^d$, hvori R^d er halogenatom,

R^c er en gruppe valgt fra følgende (1) til (6):

- (1) hydrogenatom,
- (2) C_{1-6} -alkyl substituert med én substituent valgt fra følgende gruppe A,
- (3) $-C(=O)-R^{c1}$,
- (4) $-C(=O)-O-R^{c2}$,
- (5) $-C(=O)-NR^{c3}R^{c4}$

i hvilken R^{c1} er C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én substituent valgt fra følgende gruppe A,

R^{c2} er C_{1-6} -alkyl,

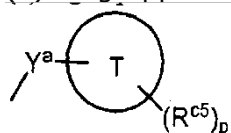
R^{c3} er C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én substituent valgt fra følgende gruppe A,

R^4 er

(i) hydrogenatom eller

(ii) C_{1-6} -alkyl eller

(6) en gruppe med formel:



i hvilken Y^a er en gruppe valgt fra følgende (i) til (iii):

- (i) C_{1-6} -alkylen,
- (ii) $-C(=O)-$ eller
- (iii) $-C(=O)-O-$,

Ring T er:

- (i) fenyl,
- (ii) C_{3-6} sykloalkyl eller
- (iii) lidinyl,

R^{c5} er

- (i) cyano eller
- (ii) nitro,

p er et heltall valgt fra 0 eller 1,

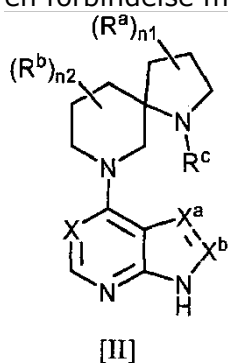
gruppe A er gruppen bestående av:

- (a) hydroksyl,
- (b) C_{1-6} -alkoksy,
- (c) cyano,
- (d) C_{1-6} -alkoksykarbonyl,
- (e) C_{1-6} -alkylkarbonyloksy og

(f) C₂₋₆-alkenyloksy eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

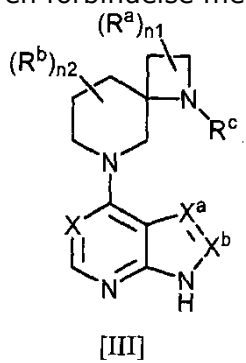
5 **3.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori m₁ er et heltall på 0 eller 1, og m₂ er et heltall på 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori en kombinasjon av (m₁,m₂) er (1,2), som er en forbindelse med den generelle formelen [II]:



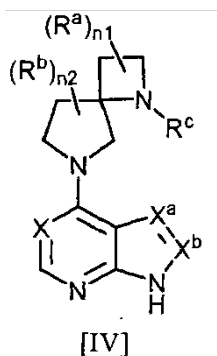
hvori hvert symbol har samme betydning som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

15 **5.** Forbindelsen ifølge krav 3, hvori en kombinasjon av (m₁,m₂) er (0,2), som er en forbindelse med den generelle formelen [III]:



hvori hvert symbol har samme betydning som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

20 **6.** Forbindelsen ifølge krav 3, hvori en kombinasjon av (m₁,m₂) er (0,1), som er en forbindelse med den generelle formelen [IV]:



hvor i hvert symbol har samme betydning som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

5 **7.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (m1,m2) er valgt fra (0,3), (2,1), (2,2) eller (3,2) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

10 **8.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori $X^a=X^b$ er CH=CH, og X er nitrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

15 **9.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (n1,n2) er (0,0) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

20 **10.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (n1,n2) er (1,0) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

11. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (n1,n2) er (0,1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

25 **12.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (n1,n2) er (2,0) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

30 **13.** Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori en kombinasjon av (n1,n2) er (0,2) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

14. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 10 eller 12, hvori R^a er metyl eller fluoratom eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

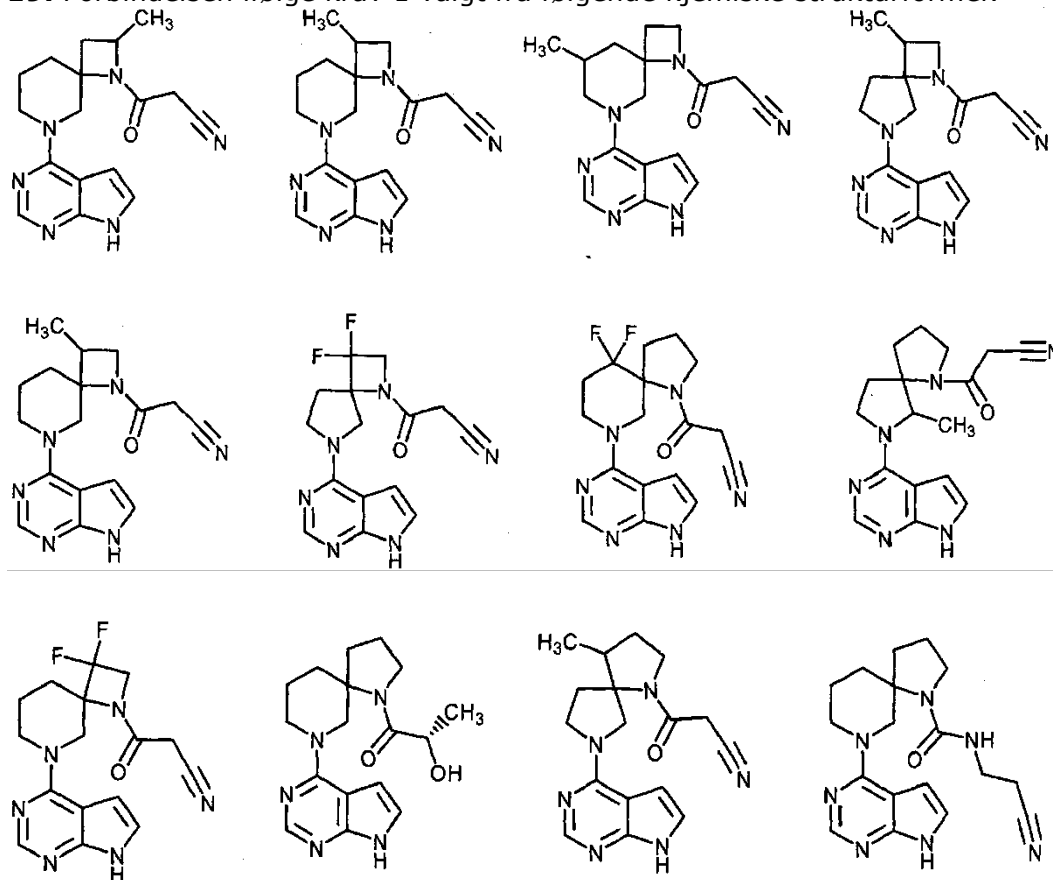
15. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori R^c er -C(=O)- R^{c1} eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

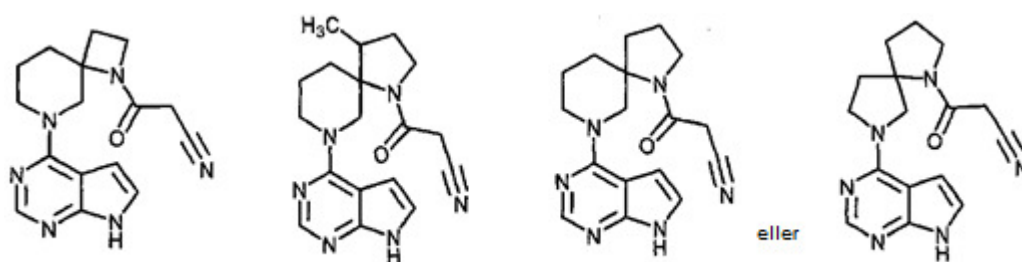
16. Forbindelsen ifølge krav 15, hvori R^{c1} er C_{1-6} -alkyl substituert med én hydroksyl- eller cyanogruppe eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

17. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori R^c er -C(=O)- $NR^{c3}R^{c4}$ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

18. Forbindelsen ifølge krav 17, hvori R^{c3} er C_{1-6} -alkyl substituert med én cyanogruppe, og R^{c4} er hydrogen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

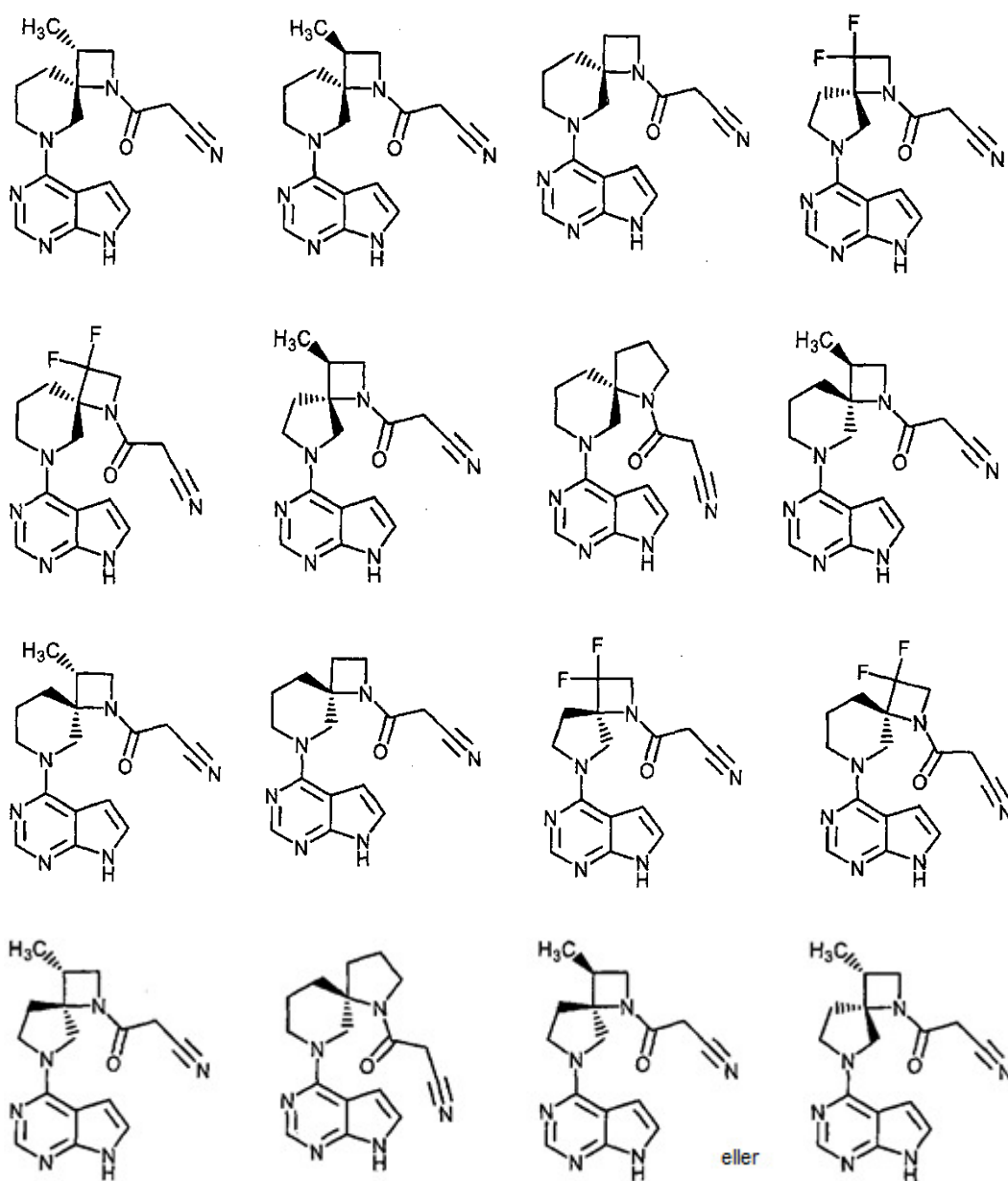
19. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra følgende kjemiske strukturformel:





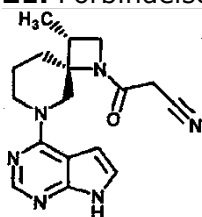
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

5 **20.** Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra følgende kjemiske strukturformel:



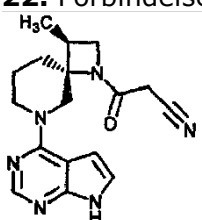
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

21. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



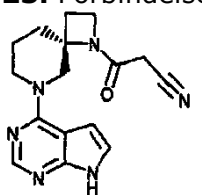
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

22. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



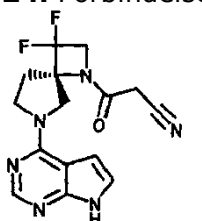
10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

23. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

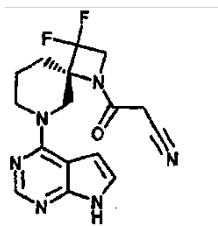
24. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

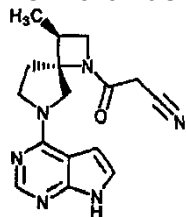
25. Forbindelsen ifølge krav 1 som er

9



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

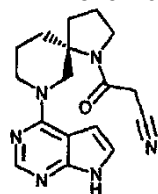
26. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

27. Forbindelsen ifølge krav 1 som er



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller solvat derav.

28. Farmasøytisk sammensetning, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

29. Janus kinase-inhibitor, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.

30. Janus kinase-inhibitoren ifølge krav 29, hvori Janus kinase er Janus kinase 3.

20

31. Janus kinase-inhibitoren ifølge krav 29, hvori Janus kinase er Janus kinase 2.

- 5 **32.** Terapeutisk eller forebyggende middel for anvendelse i behandling av en sykdom valgt fra gruppen bestående av organtransplantatavstøting, transplantat-mot-vert-reaksjon etter transplantasjon, autoimmun sykdom, allergisk sykdom og kronisk myeloproliferativ sykdom, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 10 **33.** Terapeutisk eller forebyggende middel for anvendelse i behandling av revmatoid artritt, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 15 **34.** Terapeutisk eller forebyggende middel for anvendelse i behandling av psoriasis, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 20 **35.** Terapeutisk eller forebyggende middel for anvendelse i behandling av tørre øyne, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 25 **36.** Terapeutisk eller forebyggende middel for anvendelse i behandling av atopisk dermatitt, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav.
- 30 **37.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i inhibering av Janus kinase.
- 35 **38.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 37, hvori Janus kinasen er Janus kinase 3.
- 39.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 37, hvori Janus kinasen er Janus kinase 2.
- 40.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i behandling eller forebygging en sykdom valgt fra gruppen bestående av organtransplantatavstøting, transplantat-mot-vert-reaksjon etter

transplantasjon, autoimmun sykdom, allergisk sykdom og kronisk myeloproliferativ sykdom.

5 **41.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i behandling eller forebygging revmatoid artritt.

10 **42.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i behandling eller forebygging psoriasis.

15 **43.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i behandling eller forebygging tørre øyne.

44. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav for anvendelse i behandling eller forebygging atopisk dermatitt.

20 **45.** Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av en Janus kinase-inhibitor.

25 **46.** Anvendelsen ifølge krav 45, hvori Janus kinasen er Janus kinase 3.

47. Anvendelsen ifølge krav 45, hvori Janus kinase er Janus kinase 2.

30 **48.** Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en sykdom valgt fra gruppen bestående av organtransplantatavstøting, transplantat-mot-vert-reaksjon etter transplantasjon, autoimmun sykdom, allergisk sykdom og kronisk myeloproliferativ sykdom.

35 **49.** Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av revmatoid artritt.

50. Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av psoriasis.

5

51. Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av tørre øyne.

10

52. Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et solvat derav i fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av atopisk dermatitt.