



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2958921 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

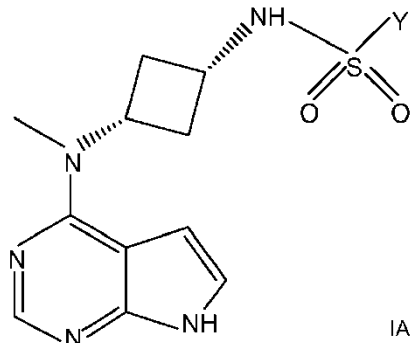
(21)	Translation Published	2018.01.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.20
(86)	European Application Nr.	14705887.9
(86)	European Filing Date	2014.02.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.30
(30)	Priority	2013.02.22, US, 201361767947 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
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US-USA
(72)	Inventor	BROWN, Matthew Frank, 443 Wheeler Road, Stonington, Connecticut 06378, US-USA FENWICK, Ashley Edward, 6551 Hidden Lake Circle, Richland, Michigan 49083, US-USA FLANAGAN, Mark Edward, 10 Queen Eleanor Drive, Gales Ferry, Connecticut 06334, US-USA GONZALES, Andrea, 5403 Telluride Road, Kalamazoo, Michigan 49009, US-USA JOHNSON, Timothy Allan, 6178 Hidden Lake Circle, Richland, Michigan 49083, US-USA KAILA, Neelu, 17 Augustus Road, Lexington, Massachusetts 02421, US-USA MITTON-FRY, Mark J., 120 Denison Drive, Granville, Ohio 43023, US-USA STROHBACH, Joseph Walter, 114 Crockett Creek Drive, Wentzville, Missouri 63385, US-USA TENBRINK, Ruth E., 125 Skyview Lane, Labadie, Missouri 63055, US-USA TRZUPEK, John David, 55 Station Landing 515, Medford, Massachusetts 02155, US-USA UNWALLA, Rayomand Jal, 22 Fox Run Road, Bedford, Massachusetts 01730, US-USA VAZQUEZ, Michael L., 23 Timbercreek Road, Billerica, Massachusetts 01821, US-USA PARIKH, Mihir, D., 600 Meridian Street Ext. Apt. 305, Groton, CT 06340, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRROLO [2,3 -D]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF JANUS KINASES (JAK)
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/020905, WO-A2-2007/012953, WO-A1-2011/075334, WO-A1-2011/045702

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 formel IA som har strukturen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

Y er $-A-R^5$, der A er en binding, $-(CH_2)_k-$ eller $-(CD_2)_k-$, og R^5 er C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, C_3 - C_6 -sykloalkyl, aryl eller $-NR_aR_b$, eller er en umettet, mettet eller delvis mettet monosyklisk eller bisyklisk ringstruktur inneholdende i alt fem til elleve atomer med én til tre heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel, hvori alkylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, arylet eller den monosykliske eller bisykliske ringstrukturen eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av deuterium, halo, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, CN, hydroksyl, CF_3 , $-OR_e$, $-NR_eR_f$, $-S(O)_pR_e$ og C_3 - C_6 -sykloalkyl, der alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halo, CN, hydroksyl, $CONH_2$ og SO_2CH_3 , der (a) R_a og R_b uavhengig er hydrogen, deuterium, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, C_3 - C_6 -sykloalkyl, aryl, $(C_1$ - C_6 -alkyl)aryl med lineær eller forgrenet kjede, heteroaryl eller $(C_1$ - C_6 -alkyl)heteroaryl med lineær eller forgrenet kjede, der alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere R_c , eller (b) R_a og R_b sammen danner en kjede omfattende $-(CR_cR_d)_j-$, der R_c og R_d uavhengig er hydrogen, deuterium, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, aryl, $(C_1$ - C_6 -alkyl)aryl med lineær eller forgrenet, heteroaryl, $(C_1$ - C_6 -alkyl)heteroaryl med lineær eller forgrenet, halo, CN, hydroksyl, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, eller $-S(O)_pR_e$; der R_e og R_f uavhengig er hydrogen, deuterium, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede eller C_3 - C_6 -sykloalkyl, der alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halo, CN, hydroksyl, CF_3 og $CONH_2$;

j er 2, 3, 4 eller 5; k er 1, 2, 3, eller 4; og p er 0, 1 eller 2.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er en binding, og R^5 er et C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller aryl.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er en binding eller $-(CH_2)_k-$, og R^5 er C_3 - C_6 -sykloalkyl hvori C_3 - C_6 -sykloalkylet eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halo, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede og CN, der alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halo, CN, hydroksyl, $CONH_2$ og SO_2CH_3 ; der k er 1, 2, eller 3.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori A er en binding eller $-(CH_2)_k-$, og R^5 er en umettet, mettet eller delvis mettet monosyklisk eller bisyklisk ringstruktur inneholdende i alt fem til elleve atomer med ett til tre heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av oksygen, nitrogen og svovel, hvori alkylet, C_3 - C_6 -sykloalkylet, arylet eller den monosykliske eller bisykliske ringstrukturen eventuelt er ytterligere substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av deuterium, halo, C_1 - C_6 -alkyl med lineær eller forgrenet kjede, CN, hydroksyl, CF_3 , $-NR_aR_b$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ og C_3 - C_6 -sykloalkyl; der k er 1, 2 eller 3.

5. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

4-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}pyridin-2-sulfonamid;

2,2,2-trifluor-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-etansulfonamid;

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-propan-1-sulfonamid;

N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}propan-1-sulfonamid;

1-syklopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-metansulfonamid;

3-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-azetidin-1-sulfonamid;

(1R,5S)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-6-oksa-3-azabisyklo[3.1.1]heptan-3-sulfonamid;

(3R)-3-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-pyrrolidin-1-sulfonamid;

- (3S)-3-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-pyrrolidin-1-sulfonamid;
 1-(3,3-difluorsyklobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}metan-sulfonamid;
 5 trans-3-(cyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-syklobutyl}syklo-butansulfonamid;
 cis-3-(cyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-syklobutyl}syklobutan-sulfonamid;
 (1S,5S)-1-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-sulfonamid;
 10 (1R,5R)-1-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-sulfonamid;
 3,3-difluor-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}syklobutan-sulfonamid;
 15 cis-3-(cyanometyl)-3-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-syklobutansulfonamid;
 trans-3-(cyanometyl)-3-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}syklobutansulfonamid;
 N-(2-cyanoetyl)-N-metyl-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}svoveldiamid;
 20 3-(2-hydroksypropan-2-yl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}benzen-sulfonamid;
 N-(syklopropylmetyl)-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}svoveldiamid;
 25 N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-sulfonamid;
 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-sulfonamid;
 og
 30 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 6.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-1,3-tiazol-5-sulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 7.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-propan-1-sulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 5 **8.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er trans-3-(cyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}syklobutansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 10 **9.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 1-(3,3-difluorsyklobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 3,3-difluor-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}syklobutansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 **11.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er (1S,5S)-1-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-3-sulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 **12.** Farmasøytisk eller veterinærmedisinsk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 30 **13.** Forbindelse ifølge krav 1 for anvendelse i behandling eller forebygging av en lidelse eller tilstand valgt fra reumatoid artritt, myositt, vaskulitt, pemfigus, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, Alzheimers sykdom, lupus, nefritt, psoriasis, atopisk dermatitt, autoimmune lidelser i skjoldbruskkjertelen, multipel sklerose, alvorlig depresjonslidelse, allergi, astma, Sjøgrens sykdom, tørre øyne-syndrom, organtransplantatavstøting, xeno-transplantasjon, type I diabetes og komplikasjoner ved diabetes, kreft, leukemi, akutt lymfoblastisk T-celle-leukemi,
- 35 T-celle-leukemi hos voksne, aktivisert B-celleliknende, diffust stort B-celle-lymfom, inflammatorisk tarmsykdom, septisk sjokk, kardiopulmonal dysfunksjon, kronisk obstruktiv lungesykdom, akutt respiratorisk sykdom og kakeksi.