



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3110409 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/00 (2006.01)**  
**A61K 31/497 (2006.01)**  
**A61K 31/519 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 35/02 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2018.12.10                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2018.08.15                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                             | 15710994.3                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2015.02.27                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2017.01.04                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                             | 2014.02.28, US, 201461946124 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                                                           | Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA                                                                                                                       |
| (72) | Inventor                                                             | VADDI, Krishna, 108 Forest Drive, Kennett Square, Pennsylvania 19348, USA                                                                                                                   |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge                                                                                                                                     |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>JAK1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2012/071612, EGHTEDAR A ET AL: "Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia", BLOOD, vol. 119, no. 20, 17 May 2012 (2012-05-17) , pages 4614-4618, XP002695253, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2011-12-400051 [retrieved on 2012-03-15], US-A1- 2012 149 681, US-A1- 2014 005 166, Anonymous: "Ruxolitinib for Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)", ClinicalTrials.gov archive , 19 August 2013 (2013-08-19), XP002739581, Retrieved from the Internet: URL:clinicaltrials.gov/archive/NCT01895842 /2013_08_19 [retrieved on 2015-04-30], WO-A1-2014/186706, US-A1- 2014 004 516, WO-A1- 2014/071031 |

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. JAK1-selektiv hemmer valgt fra:

3-[1-(6-klorpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril;

5 3-(1-[1,3]oksazolo[5,4-b]pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril;

4-[(4-{3-cyano-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-3-fluorbenzonitril;

10 4-[(4-{3-cyano-2-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]propyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-3-fluorbenzonitril;

{1-{1-[3-Fluor-2-(trifluormetyl)isonikotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

4-{3-(cyanometyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-yl}-N-[4-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-1-karboksamid;

15 [3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1-{[2-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl]karbonyl}piperidin-4-yl)azetidin-3-yl]acetonitril;

[*trans*-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(4-{[2-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl]karbonyl}piperazin-1-yl)cyklobutyl]acetonitril;

20 {*trans*-3-(4-{[4-[(3-hydroksyazetidin-1-yl)metyl]-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]-oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-cyklobutyl}acetonitril;

{*trans*-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl]metyl}-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}acetonitril;

25 {*trans*-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl]metyl}-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}acetonitril;

4-(4-{3-[(dimetylamino)metyl]-5-fluorfenoksy}piperidin-1-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril;

30 5-{3-(cyanometyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-yl}-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

4-{3-(cyanometyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-yl}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

5-{3-(cyanometyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-yl}-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

5 {1-(*cis*-4-{[6-(2-hydroksyetyl)-2-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl]oksy}-cykloheksyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

{1-(*cis*-4-{[4-[(etylamino)metyl]-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}-cykloheksyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

{1-(*cis*-4-{[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}-cykloheksyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

15 {1-(*cis*-4-{[4-{[(3R)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl]metyl}-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}cykloheksyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

{1-(*cis*-4-{[4-{[(3S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl]metyl}-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}cykloheksyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril;

20 {*trans*-3-(4-{[4-({[(1S)-2-hydroksy-1-metyletyl]amino}metyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}acetonitril;

{*trans*-3-(4-{[4-({[(2R)-2-hydroksypropyl]amino}metyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}acetonitril;

{*trans*-3-(4-{[4-({[(2S)-2-hydroksypropyl]amino}metyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}acetonitril; og

30 {*trans*-3-(4-{[4-(2-hydroksyetyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksy}piperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyklobutyl}-acetonitril;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av et myelodysplastisk syndrom i en pasient som har behov for det, hvilken fremgangsmåte omfatter å

administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av den JAK1-selektive hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvor den JAK1-selektive hemmer er selektiv for JAK1 over JAK2, JAK3 og TYK2.  
5
3. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk cytopeni med enlinjedysplasi (RCUD).
4. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med ringsideroblaster (RARS).  
10
5. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk cytopeni med flerlinjedysplasi.
6. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med overskudd av blaster-1 (RAEB-1).  
15
7. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med overskudd av blaster-2 (RAEB-2).  
20
8. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er myelodysplastisk syndrom, uklassifisert (MDS-U).
9. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er myelodysplastisk syndrom forbundet med isolert del(5q).  
25
10. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk mot erytropoiese-stimulerende midler.
11. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor pasienten er avhengig av transfusjon av røde blodceller.  
30
12. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et  
35

IMiD, et anti-IL-6-middel, et anti-TNF- $\alpha$ -middel, et hypometylerende middel eller en biologisk responsmodifikator (BRM).

13. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvor anti-TNF- $\alpha$ -midlet er valgt fra infliximab og etanercept.

14. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvor det hypometylerende middel er en DNA-metyltransferasehemmer.

15. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 14, hvor DNA-metyltransferasehemmeren er valgt fra 5-azacytidin og decitabin.

16. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvor IMiD'et er valgt fra thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, CC-11006 og CC-10015.

17. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel valgt fra anti-thymocytglobulin, rekombinant human granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G-CSF), granulocyt-monocyt-CSF (GM-CSF), et erytropoiese-stimulerende middel (ESA) og cyklosporin.

18. AJAK1-selektiv hemmer som er {1-{1-[3-fluor-2-(trifluormetyl)-isonikotinoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av et myelodysplastisk syndrom i en pasient som har behov for det.

19. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk cytopeni med enlinjedysplasi (RCUD).

20. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med ringsideroblaster (RARS).

21. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk cytopeni med flerlinjedysplasi.

22. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med overskudd av blaster-1 (RAEB-1).
- 5 23. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk anemi med overskudd av blaster-2 (RAEB-2).
24. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er myelodysplastisk syndrom, uklassifisert (MDS-U).
- 10 25. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er myelodysplastisk syndrom forbundet med isolert del(5q).
26. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 18, hvor det myelodysplastiske syndrom er refraktorisk mot  
15 erytropoiese-stimulerende midler.
27. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 26, hvor pasienten er avhengig av transfusjon av røde blodceller.
28. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for  
20 anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 27, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et IMiD, et anti-IL-6-middel, et anti-TNF- $\alpha$ -middel, et hypometylerende middel eller en biologisk responsmodifikator (BRM).
29. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for  
25 anvendelse ifølge krav 28, hvor anti-TNF- $\alpha$ -midlet er valgt fra infliximab og etanercept.
30. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 28, hvor det hypometylerende middel er en DNA-metyltransferasehemmer.
- 30 31. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 30, hvor DNA-metyltransferasehemmeren er valgt fra 5-azacytidin og decitabin.
32. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for  
35 anvendelse ifølge krav 28, hvor IMiD'et er valgt fra thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, CC-11006 og CC-10015.

33. JAK1-selektiv hemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 27, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel valgt fra anti-thymocyt-globulin, rekombinant human granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G  
5 CSF), granulocyt-monocyt-CSF (GM-CSF), et erytropoiese-stimulerende middel (ESA) og cyklosporin.