



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3290421 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                                                      | 2019.04.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.01.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 17191163.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2014.02.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2018.03.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                                   | 2013.02.22, US, 201361767947 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (62) | Divided application                                                        | EP2958921, filing date<br>2014.02.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (73) | Proprietor                                                                 | Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (72) | Inventor                                                                   | BROWN, Matthew Frank, 443 Wheeler Road, Stonington, CT Connecticut 06378,<br>USA<br>FENWICK, Ashley Edward, 6551 Hidden Lake Circle, Richland, MI Michigan 49083,<br>USA<br>FLANAGAN, Mark Edward, 10 Queen Eleanor Drive, Gales Ferry, CT Connecticut<br>06334, USA<br>GONZALES, Andrea, 5403 Telluride Road, Kalamazoo, MI Michigan 49009, USA<br>JOHNSON, Timothy Allan, 6178 Hidden Lake Circle, Richland, MI Michigan 49083,<br>USA<br>KAILA, Neelu, 17 Augustus Road, Lexington, MA Massachusetts 02421, USA<br>MITTON-FRY, Mark J., 120 Denison Drive, Granville, OH Ohio 43023, USA<br>STROHBACH, Joseph Walter, 114 Crockett Creek Drive, Wentzville, MO Missouri<br>63385, USA<br>TENBRINK, Ruth E., 125 Skyview Lane, Labadie, MO Missouri 63055, USA<br>TRZUPEK, John David, 55 Station Landing 515, Medford, MA Massachusetts<br>02155, USA<br>UNWALLA, Rayomand Jal, 22 Fox Run Road, Bedford, MA Massachusetts 01730,<br>USA |

VAZQUEZ, Michael L., 23 Timbercreek Road, Billerica, MA Massachusetts 01821, USA  
PARIKH, Mihir, D., 600 Meridian Street Ext.Apt. 305, Groton, MA Massachusetts 06340, USA

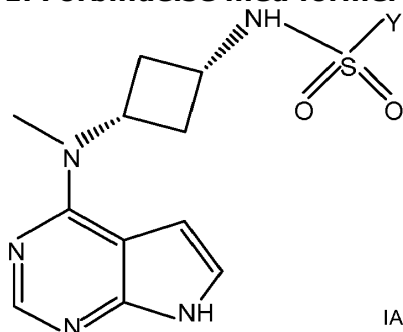
(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **COMBINATION OF PYRROLO [2, 3 -D]PYRIMIDINE DERIVATIVES WITH ONE OR MORE ADDITIONAL AGENTS AS INHIBITORS OF JANUS- RELATED 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:**

5 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 ett til tre heteroatomer uavhengig

10 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

15 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 mer lineær eller forgrenet kjede,  $C_3$ - $C_6$ -cycloalkyl, 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

20 alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere  $R_{c'}$ , eller (b)  $R_{a'}$  og  $R_{b'}$  danner sammen en kjede omfattende  $-(CR_{c'}R_{d'})_j-$ , 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 kjede, heteroaryl,  $(C_1$ - $C_6$ -alkyl)heteroaryl med lineær eller forgrenet kjede, 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

25 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;

30  $k$  er 1, 2; 3 eller 4; og,

$p$  er 0, 1 eller 2;

i en farmasøytisk akseptabel form i kombinasjon med ett eller flere ytterligere midler som modulerer et immunsystem hos pattedyr eller som er antiinflammatoriske.

5        **2.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er en forbindelse hvori A er en binding, og  $R^5$  er et C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl med lineær eller forgrenet kjede, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkyl eller aryl.

10       **3.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er en forbindelse hvori A er en binding eller -  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, og  $R^5$  er C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkyl hvori C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkylet ytterligere eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl med lineær eller forgrenet kjede og CN der alkylet og sykloalkylet eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen  
 15       bestående av halo, CN, hydroksyl, CONH<sub>2</sub> og SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; der *k* er 1, 2 eller 3.

20       **4.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er en forbindelse hvori A er en binding eller -  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, og  $R^5$  er en umettet, mettet eller delvis mettet monosyklisk eller  
 25       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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkylet, arylet eller den monosykliske eller bisykliske ringstrukturen ytterligere eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av deuterium, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl med  
 30       lineær eller forgrenet kjede, CN, hydroksyl, CF<sub>3</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>', -OR<sub>e</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub> og C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkyl; der *k* er 1, 2 eller 3.

35       **5.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA er 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}-  
 35       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;
- 1-syklopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-azetidin-3-sulfonamid;
- 5 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;
- 10 (3S)-3-cyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-pyrrolidin-1-sulfonamid;
- N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-1-(oksetan-3-yl)metansulfonamid;
- 15 1-(3,3-difluorsyklobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}metan-sulfonamid;
- 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;
- 20 (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;
- 25 1-[3-(cyanometyl)oksetan-3-yl]-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-metansulfonamid;
- 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;
- 30 N-(2-cyanoetyl)-N-metyl-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}svoveldiamid;
- 3-(2-hydroksypropan-2-yl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}benzen-sulfonamid;
- 35 N-(syklopropylmetyl)-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}svoveldiamid;

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  
 5 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.

10 **6.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA 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.

15 **7.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA er N-{cis-3-  
 [metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-propan-1-sulfonamid  
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **8.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA 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.

25 **9.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA 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.

**10.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA er N-{cis-3-  
 [metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]syklobutyl}-1-(oksetan-3-  
 yl)metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 **11.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA er (3R)-1-{cis-  
 3-[metyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-  
 yl)amino]syklobutyl}metyl)sulfonyl]pyrrolidin-3-karbonitril eller et farmasøytisk  
 akseptabelt salt derav.

35 **12.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA 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.

5       **13.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel IA 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.

10       **14.** Kombinasjonen ifølge krav 1, hvori det ene eller de flere ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra syklosporin A, rapamycin, takrolimus, leflunomid, deoksyspergualin, mykofenolat, azatioprin, daclizumab, OKT3, AtGam, aspirin, acetaminofen, ibuprofen, naproxen, piroksikam og anti-inflammatoriske steroider.

15       **15.** Kombinasjonen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14, hvori forbindelsen med formel IA eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det ene eller de flere ytterligere midlene administreres som del av den samme eller separate doseringsformer, via den samme eller forskjellige administreringsveier og etter det samme eller forskjellige administreringsskjemaer.