



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3380486 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 15/26 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	16808876.3
(86)	European Filing Date	2016.11.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.03
(30)	Priority	2015.11.24, US, 201562259273 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	Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	HUDSON, Ryan, 1454 Walbrook Drive, San Jose, California 95129, USA LONG, Daniel D., 10 Sunview Drive, San Francisco, California 94131, USA WILTON, Donna A.A., 181 Fair Oaks Street, San Francisco, California 94110, USA LOO, Mandy, 2119 Imwalle Court, San Jose, California 95131, USA BRASSIL, Patrick J., 1215 Chantal Way, Redwood City, California, CA 94061, USA
(74)	Agent or Attorney	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 171, 4301 SANDNES, Norge

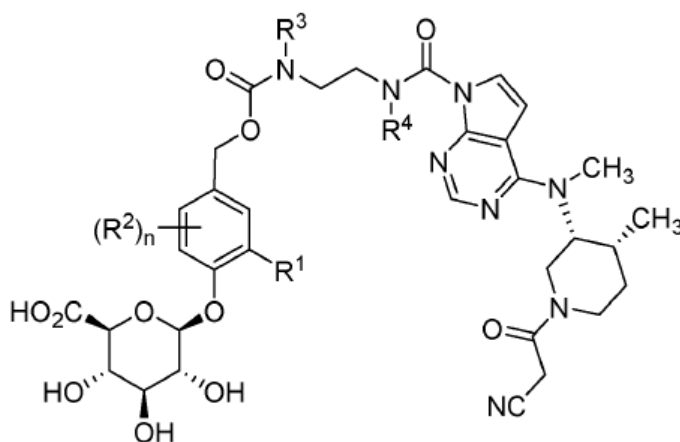
(54)	Title	PRODRUGS OF A JAK INHIBITOR COMPOUND FOR TREATMENT OF GASTROINTESTINAL INFLAMMATORY DISEASE
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2014 357 557 WO-A1-2011/097087 SCOTT C. JEFFREY ET AL: "Expanded Utility of the [beta]-Glucuronide Linker: ADCs That Deliver Phenolic Cytotoxic Agents", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 1, no. 6, 9 September 2010 (2010-09-09), pages 277-280, XP055225196, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml100039h JAMES D. CLARK ET AL: "Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 12, 26 June 2014 (2014-06-26) , pages 5023-5038, XP055276727, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401490p
------	----------------------	---

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/>

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formel (I):



(I)

hvor

n er 0, 1 eller 2;

R^1 er valgt fra hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoksy, amino, nitro, halo, cyano, hydroksy, og triflurometyl;

hver R^2 , der den er til stede, er uavhengig valgt fra C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoksy, amino, nitro, halo, cyano, hydroksyl, og triflurometyl;

R^3 er hydrogen, metyl eller etyl;

R^4 er hydrogen, metyl eller etyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er hydrogen.

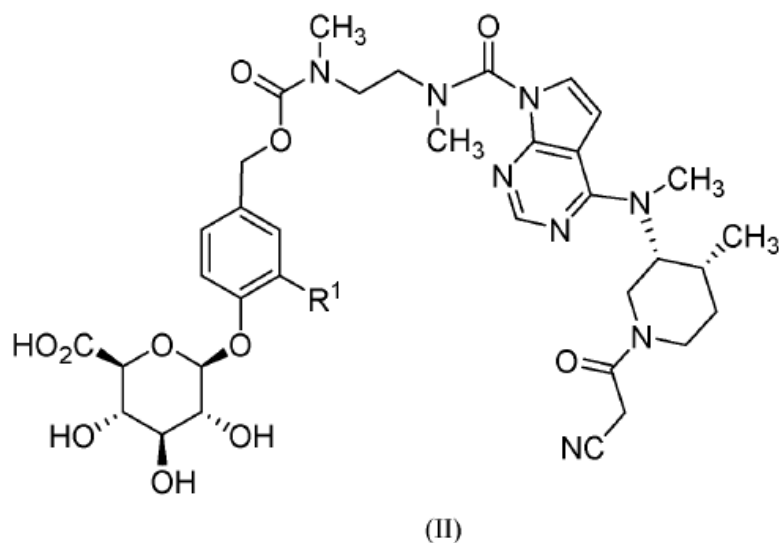
3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er nitro.

4. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er amino.

5. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n er 0.

6. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n er 1.

7. Forbindelse ifølge krav 1 som har formel (II):

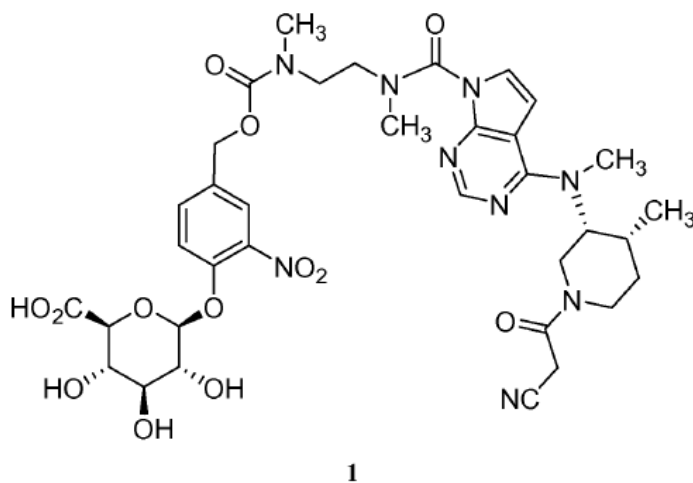


hvor

R¹ er valgt fra hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkoksy, amino, nitro, halo, cyano, hydroksy, og triflurometyl;

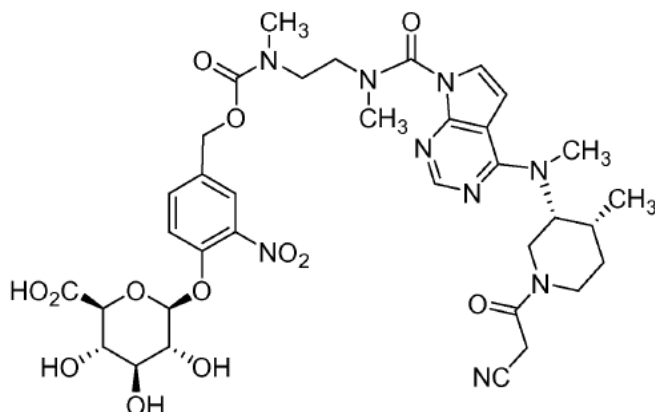
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R¹ er valgt fra hydrogen, metyl, metoksy, amino, nitro og kloro.
9. Forbindelse ifølge krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R¹ er hydrogen.
10. Forbindelse ifølge krav 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R¹ er amino.
11. Forbindelse ifølge krav 1, som har formel 1:



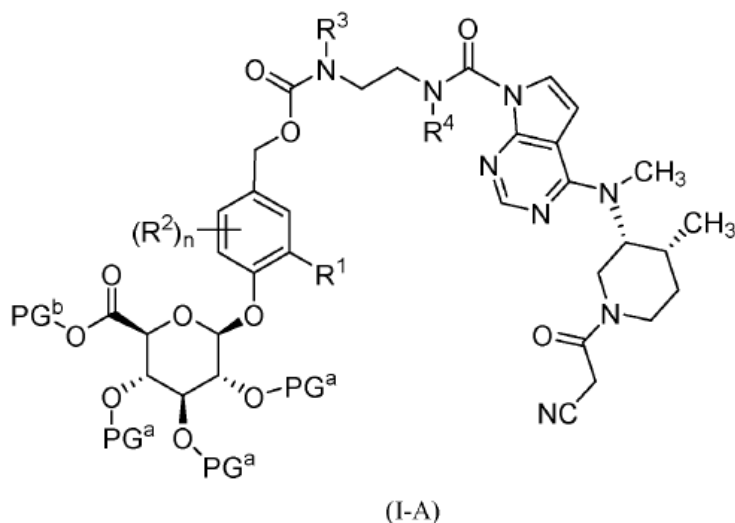
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse ifølge krav 11, hvor forbindelsen er



13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.

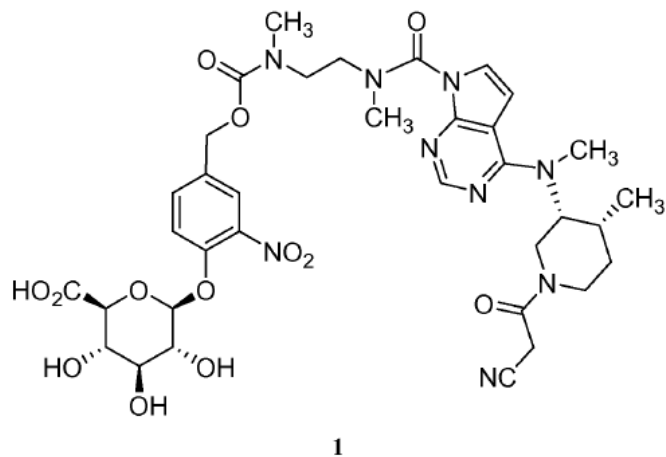
14. Prosess for å fremstille forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet prosessen omfatter å avbeskytte en forbindelse av formel (I-A):



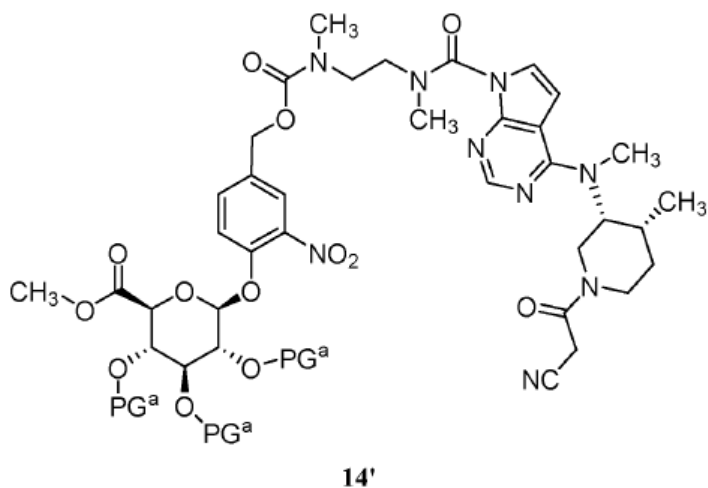
eller et salt derav; hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n er som definert i krav 1; hver PG^a er uavhengig en hydroksyl-beskyttelsesgruppe; og PG^b er en karboksyl-beskyttelsesgruppe; for å tilveiebringe en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Prosess ifølge krav 14, hvor R^1 er nitro; R^3 og R^4 er metyl; hver PG^a er acetyl; PG^b er metyl; og n er 0.

16. Prosess ifølge krav 14 for å fremstille forbindelsen av formel 1:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen av formel (I-A) er en forbindelse av formel 14':

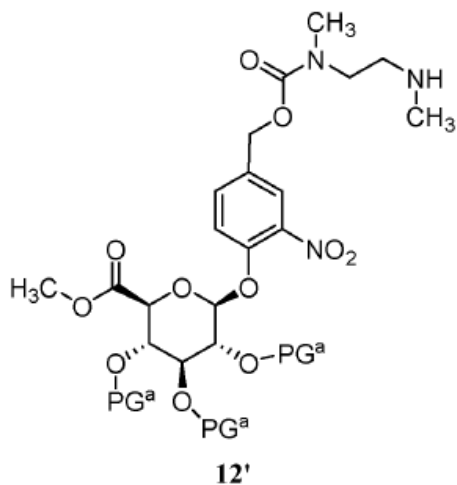


5

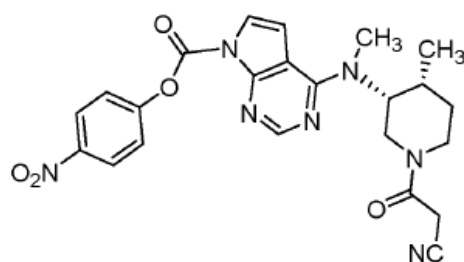
eller et salt derav,

idet prosessen videre omfatter:

(a) å reagere en forbindelse av formel 12':



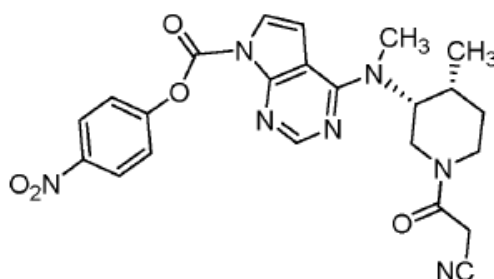
eller et salt derav; hvor hver PG^a er uavhengig en hydroksyl-beskyttelsesgruppe, med en forbindelse av formel 13:



13

for å tilveiebringe forbindelsen av formel 14' eller et salt derav.

- 5 17. Forbindelse av formel 13:



13

eller et salt derav.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, for bruk i behandling av en gastrointestinal betennelseslidelse hos et pattedyr.

- 10 19. Forbindelse ifølge krav 18, hvor den gastrointestinale betennelseslidelsen er ulcerøs kolitt.

20. Forbindelse ifølge krav 18, hvor den gastrointestinale betennelseslidelsen er Crohns sykdom.

- 15 21. Forbindelse ifølge krav 18, hvor den gastrointestinale betennelseslidelsen er kolitt assosiert med immunterapi med sjekkpunkthemmere.

22. Glukuronid-holdig prodrug av tofacitinib ifølge krav 1 til 12 for bruk i en fremgangsmåte for levering av tofacitinib til et pattedyrs kolon hvor prodrugen splittes av β -glukuronidase i kolon for å frigi tofacitinib.