



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3601283 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.29
(86)	European Application Nr.	18724754.9
(86)	European Filing Date	2018.04.30
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.05
(30)	Priority	2017.05.01, US, 201762492574 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
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	FATHEREE, Paul R., 921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107, USA JIANG, Lan, 788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404, USA MCKINNELL, Robert Murray, 321 Poplar Avenue, Millbrae, California 94030, USA THALLADI, Venkat R., 888 Foster City BoulevardApt. E3, Foster City, California 94404, USA ZHANG, Hao, 1025 Jamaica Street, Foster City, California 94404, USA DABROS, Marta, 888 Foster City BoulevardApt. Q2, Foster City, California 94404, USA NZEREM, Jerry, 29 Woods Circle, South San Francisco, California 94080, USA BENJAMIN, Noah, 1677 31st Avenue, San Francisco, California 94122, USA KLEINSCHKEK, Melanie A., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, USA CRATER, Glenn D., 7108 Rippling Stone Lane, Raleigh, North Carolina 27612, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

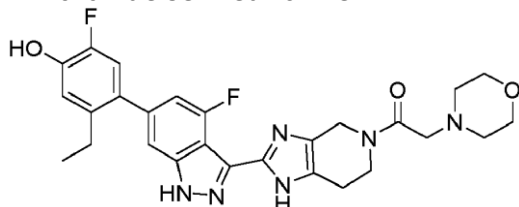
(54) Title **FUSED IMIDAZO-PIPERIDINE JAK INHIBITOR COMPOUND**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/014567
PETER JONES ET AL: "Design and Synthesis of a Pan-Janus Kinase Inhibitor Clinical Candidate (PF-06263276) Suitable for Inhaled and Topical Delivery for the Treatment of Inflammatory Diseases of the Lungs and Skin", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 2, 4 January 2017 (2017-01-04), pages 767-786, XP055468539, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01634

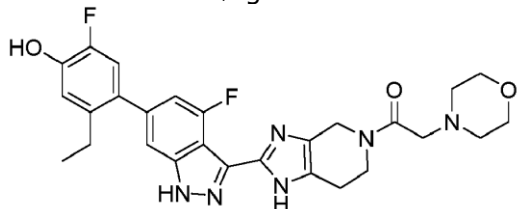
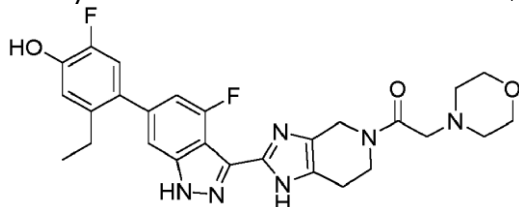
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3601283

1

Patentkrav**1.** Forbindelse med formel:

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formel:**3.** Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2 med formel:

hvor den krystallinske formen er **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende diffraksjonstopper ved 2θ verdier på $10,61 \pm 0,20$, $11,84 \pm 0,20$, $14,94 \pm 0,20$, $18,26 \pm 0,20$ og $19,06 \pm 0,20$.

4. Den krystallinske formen ifølge krav 3, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er ytterligere **karakterisert ved** å ha tilleggsdiffraksjonstopper ved 2θ verdier på $13,32 \pm 0,20$, $17,69 \pm 0,20$ og $21,10 \pm 0,20$.

5. Den krystallinske formen ifølge krav 4, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er ytterligere **karakterisert ved** å ha to eller flere tilleggsdiffraksjonstopper ved 2θ verdier valgt fra $10,85 \pm 0,20$, $16,14 \pm 0,20$, $16,35 \pm 0,20$, $18,43 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $19,49 \pm 0,20$,

EP3601283

2

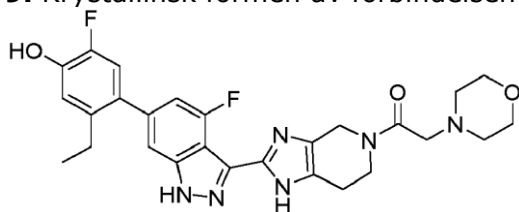
20,72 ± 0,20, 21,94 ± 0,20, 22,64 ± 0,20, 23,64 ± 0,20, 25,19 ± 0,20 og 28,08 ± 0,20.

5 **6.** Den krystallinske formen ifølge krav 4, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er ytterligere **karakterisert ved** å ha tilleggsdiffraksjonstopper ved 2θ verdier valgt fra 10,85 ± 0,20, 16,14 ± 0,20, 16,35 ± 0,20, 18,43 ± 0,20, 19,20 ± 0,20, 19,49 ± 0,20, 20,72 ± 0,20, 21,94 ± 0,20, 22,64 ± 0,20, 23,64 ± 0,20, 25,19 ± 0,20 og 28,08 ± 0,20.

10 **7.** Den krystallinske formen ifølge krav 3, hvori den krystallinske formen er **karakterisert ved** en differensialskanningskalorimetrisk sporing tatt opp ved en oppvarmingsrate på 10 °C per minutt som viser et maksimum i endotermisk varmestrømning ved en temperatur på mellom 268 °C og 277 °C.

15 **8.** Den krystallinske formen ifølge krav 3, hvori den krystallinske formen er **karakterisert ved** en differensialskanningskalorimetrisk sporing tatt opp ved en oppvarmingsrate på 10 °C per minutt som viser et maksimum i endotermisk varmestrømning med en topp på 272,6 ± 2 °C.

20 **9.** Krystallinsk formen av forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2 med formel:



25 hvori den krystallinske formen er **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende diffraksjonstopper ved 2θ verdier på 8,16 ± 0,20, 8,97 ± 0,20, 15,29 ± 0,20, 16,70 ± 0,20, 18,00 ± 0,20 og 20,18 ± 0,20.

30 **10.** Den krystallinske formen ifølge krav 9, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er ytterligere **karakterisert ved** å ha to eller flere tilleggsdiffraksjonstopper ved 2θ verdier valgt fra 7,69 ± 0,20, 10,66 ± 0,20, 11,46 ± 0,20, 11,91 ± 0,20, 15,80 ± 0,20, 17,02 ± 0,20,

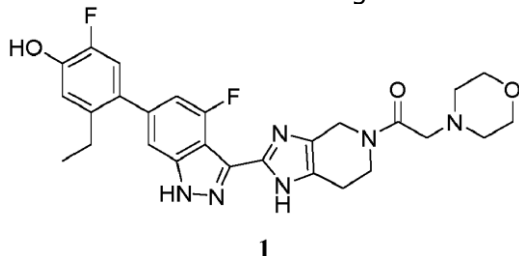
18,83 ± 0,20, 22,39 ± 0,20, 22,98 ± 0,20, 24,89 ± 0,20 og 26,54 ± 0,20.

- 5 **11.** Den krystallinske formen ifølge krav 9, hvori
røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret er ytterligere **karakterisert ved** å ha
tilleggsdiffraksjonstopper ved 2θ verdier valgt fra 7,69 ± 0,20, 10,66 ± 0,20,
11,46 ± 0,20, 11,91 ± 0,20, 15,80 ± 0,20, 17,02 ± 0,20, 18,83 ± 0,20,
22,39 ± 0,20, 22,98 ± 0,20, 24,89 ± 0,20 og 26,54 ± 0,20.
- 10 **12.** Den krystallinske formen ifølge krav 9, hvori den krystallinske formen er
karakterisert ved en differensialskanningskalorimetrisk sporing tatt opp ved en
oppvarmingsrate på 10 °C per minutt som viser et maksimum i endotermisk
varmestrømning ved en temperatur på mellom 215 °C og 229 °C.
- 15 **13.** Den krystallinske formen ifølge krav 9, hvori den krystallinske formen er
karakterisert ved en differensialskanningskalorimetrisk sporing tatt opp ved en
oppvarmingsrate på 10 °C per minutt som viser et maksimum i endotermisk
varmestrømning ved en topp på 221,7 ± 3 °C.
- 20 **14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 1 eller 2
eller den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 13 og
en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 25 **15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori
sammensetningen er egnet for påføring på øyet.
- 30 **16.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, hvori
sammensetningen er egnet for intravitreal injeksjon.
- 30 **17.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16, hvori
sammensetningen er en suspensjon.

EP3601283

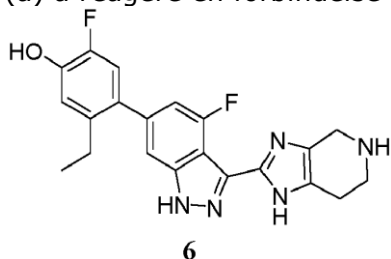
4

18. Prosess for fremstilling av en forbindelse med formel 1



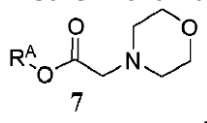
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der prosessen omfatter:

(a) å reagere en forbindelse med formel 6:



5

med en forbindelse med formel 7:

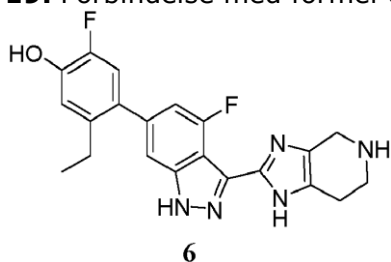


hvor R^A er hydrogen eller 2,5-dioksopyrrolidinyl, og

(b) eventuelt å fremstille et farmasøytisk akseptabelt salt for å tilveiebringe en forbindelse med formel 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

19. Forbindelse med formel 6:



eller et salt derav.

15

20. Fremgangsmåte for å fremstille den krystallinske formen ifølge krav 3, omfattende:

(a) å danne en homogen blanding av 1-(2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-4-fluor-1*H*-indazol-3-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-2-

morfolinoetan-1-on i et polart aprotisk løsemiddel eller i et polart vannblandbart løsemiddel eller i en blanding av et polart aprotisk løsemiddel og et polart vannblandbart løsemiddel ved en temperatur mellom 45 og 75 °C;

5 (b) å tilsette den homogene blandingen til en blanding av et vannblandbart løsemiddel og vann, ved en temperatur mellom 60 og 90 °C for å gi en andre blanding;

(c) å tilsette vann sakte til den andre blandingen ved en temperatur mellom 60 og 90 °C for å danne en slurry; og

(d) å isolere den krystallinske formen fra slurryen.

10

21. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori det polare aprotiske løsemidlet i trinn (a) er valgt fra gruppen bestående av DMSO, DMF, NMP, DMAc og nitrometan, der det polare vannblandbare løsemidlet i trinn (a) er valgt fra gruppen bestående av acetonitril, aceton, metanol, etanol og THF, og det vannblandbare løsemidlet i trinn (b) er valgt fra gruppen bestående av acetonitril, aceton, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, THF, DMSO, DMF, NMP, DMAc og nitrometan.

15

22. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 eller den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 13, for anvendelse i behandlingen av en øyesykdom hos et pattedyr.

20

23. Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 22, hvori øyesykdommen er uveitt, diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem, tørre øyne-sykdom, aldersrelatert makuladegenerasjon, retinal veneokklusjon eller atopisk keratokonjunktivitt.

25

24. Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 23, hvori øyesykdommen er uveitt.

30

25. Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 23, hvori øyesykdommen er diabetisk makulaødem.

EP3601283

6

26. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 eller den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 13, for anvendelse i behandlingen av en inflammatorisk sykdom i huden hos et pattedyr.

5 **27.** Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 26, hvori den inflammatoriske sykdommen i huden er atopisk dermatitt.

10 **28.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 eller den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 13, for anvendelse i behandlingen av en respirasjonssykdom hos et pattedyr.

15 **29.** Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 28, hvori respirasjonssykdommen er astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, cystisk fibrose, pneumonitt, idiopatisk lungefibrose, akutt lungeskade, akutt respirasjonssviktsyndrom, bronkitt, emfysem, lungetransplantasjonsavstøtning, primær graftdysfunksjon, organiserende lungebetennelse, akutt lungetransplantasjonsavstøtning, lymfatisk bronkiolitt, kronisk lungeallograftdysfunksjon, restriktiv kronisk lungeallograftdysfunksjon, nøytrofil allograftdysfunksjon eller bronkiolitt obliterans.

20 **30.** Forbindelsen eller den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 29, hvori respirasjonssykdommen er astma, kronisk lungeallograftdysfunksjon eller kronisk obstruktiv lungesykdom.