(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 3773593 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.15
(86)	European Application Nr.	19722308.4
(86)	European Filing Date	2019.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.03.30, US, 201862650600 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	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	HOWELL, Michael D., 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA SMITH, Paul, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA USING JAK INHIBITORS**

(56) References Cited:

WO-A1-2017/143014
WO-A1-2019/090143
HARUMI OCHI ET AL: "The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore", CLINICAL, COSMETIC AND INVESTIGATIONAL DERMATOLOGY, vol. Volume 11, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 37-39, XP55600542, DOI: 10.2147/CCID.S136730

Patentkrav

1. Forbindelse som hemmer JAK1 og/eller JAK2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved behandling av hidrosadenitt, hvor forbindelsen er:

ruksolitinib;

ruksolitinib, hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet med deuteriumatomer;

{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-l-yl}-N-[4-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]piperidin-1-karboksamid;

[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;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

((2R,SS)-5-{2-[(1R)-1-hydroksyetyl]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]pyridin-1-yl}tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetonitril;

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

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;

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;

[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)syklobutyl]acetonitril;

{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]syklobutyl}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]syklobutyl}acetonitril;

{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]syklobutyl}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;

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;

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

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

{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]syklobutyl}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] syklobutyl}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] syklobutyl}acetonitril;

{trans-3-(4-{[4-(2-hydroksyetyl)-6-(trifluormetyl)pyridin-2-yl]oksylpiperidin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]syklobutyl}acetonitril;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en hvilken som helst av de ovennevnte.

2. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen eller saltet er selektivt for JAK1 og JAK2 fremfor JAK3 og TYK2.

3. Forbindelse for bruk ifølge krav 2, hvor forbindelsen er ruksolitinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, hvor forbindelsen er ruksolitinib eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet med deuteriumatomer.

5. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, hvor saltet er ruksolitinibfosfat.

6. Forbindelse for bruk ifølge krav 1, hvor forbindelsen eller saltet er selektivt for JAK1 fremfor JAK2, JAK3 og TYK2.

7. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen 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.

8. Forbindelse for bruk ifølge krav 7, hvor saltet 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-adipinsyresalt.

9. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen er 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse for bruk ifølge krav 9, hvor saltet er 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid-fosforsyresalt.

11. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen er ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroksyetyl]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]pyridin-1-yl}tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetonitril, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvor forbindelsen er ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroksyetyl]-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]pyridin-1-yl}tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetonitril-monohydrat.

13. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, hvor forbindelsen eller saltet blir administrert med en dosering på 15, 30, 60 eller 90 mg på basert på en fri base.

14. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor forbindelsen blir administrert i kombinasjon med et ytterligere terapeutisk middel.

15. Forbindelse for bruk ifølge krav 14, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er et antibiotikum, et retinoid, et kortikosteroid, et anti-TNF-alfa-middel eller et immunsuppressivum.

16. Forbindelse for bruk ifølge krav 15, hvor

(a) antibiotikumet er klindamycin, doksycyklin, minocyklin, trimetoprim-sulfametoksazol, erytromycin, metronidazol, rifampin, moksifloksacin, dapson eller en kombinasjon derav, eller

(b) retinoidet er etretinat, acitretin eller isotretinoin, eller

(c) kortikosteroidet er triamcinolon, deksametason, fluokinolon, kortison, prednison, prednisolon eller flumetolon, eller

(d) anti-TNF-alfa-middelet er infliksimab, etanercept eller adalimumab, eller

(e) immunsuppressivumet er metotreksat, syklosporin A, mykofenolatmofetil eller mykofenolatnatrium.

17. Forbindelse for bruk ifølge krav 14, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er finasterid, metformin, adapalen eller azelainsyre.

18. Forbindelse for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvor forbindelsen eller saltet blir administrert:

(a) topikalt; eller

(b) oralt.