



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970202 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.01
(86)	European Application Nr.	14719130.8
(86)	European Filing Date	2014.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.11, US, 201361776445 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	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan
(72)	Inventor	LAWSON, John David, Takeda California Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, US-USA SABAT, Mark, Takeda California Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, US-USA SCORAH, Nicholas, Takeda California Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, US-USA SMITH, Christopher, Takeda California Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, US-USA VU, Phong H., Takeda California Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121, US-USA WANG, Haixia, Takeda California, Inc.10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

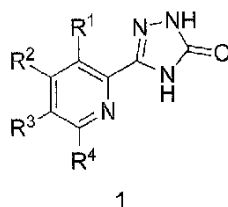
(54)	Title	PYRIDINYL AND FUSED PYRIDINYL TRIAZOLONE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/068788

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. En forbindelse med formel 1,

5

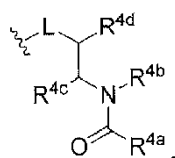


en tautomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren,

10 hvor:

R^1 er valgt fra hydrogen, halogen, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, og $-OR^{14}$;
 R^2 og R^3 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, -CN, R^6 , og R^7 eller R^2 og R^3 , sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en benzenring eller
 15 en pyridinring hvor benzenringen eventuelt er substituert med fra én til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen, -CN, R^6 og R^7 , og pyridinringen er eventuelt substituert med fra én til tre substituenten uavhengig valgt fra halogen, -CN, R^6 og R^7 ;
 R^4 har formelen

20



der indikerer et festepunkt;

L er valgt fra -O-, $-CH_2O-$ og $-N(R^{4e})-$;

25

R^{4a} er valgt fra $-CH_2R^5$ og etenyl eventuelt substituert med fra én til tre substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano og R^7 ; og

30

(a) R^{4c} er hydrogen, R^{4e} er valgt fra hydrogen og C_{1-4} alkyl, når L er $N(R^{4e})-$, og R^{4b} og R^{4d} , sammen med et nitrogenatom og karbonatomer som R^{4b} , R^{4c} og R^{4d} er henholdsvis bundet til, danner en pyrrolidinring eller en piperidinring, idet hver ring eventuelt er substituert med fra én til seks substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} halogenalkyl; eller

(b) R^{4b} er valgt fra hydrogen og C_{1-4} alkyl, R^{4d} er hydrogen, L er $-N(R^{4e})-$, og R^{4c} og R^{4e} , sammen med karbonatomene og et nitrogenatom som R^{4c} , R^{4d} og R^{4e} er henholdsvis bundet til, danner en pyrrolidinring eller en piperidinring, idet hver ring eventuelt er substitueret med fra én til seks substituer

5 uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} halogenalkyl; eller

(c) R^{4d} er hydrogen, R^{4e} er valgt fra hydrogen og C_{1-4} alkyl, når L er $N(R^{4e})-$, og R^{4b} og R^{4c} , sammen med nitrogen- og karbonatomene som R^{4b} og R^{4c} henholdsvis er bundet til, danner en pyrrolidinring eller en piperidinring, idet hver ring eventuelt er substitueret med fra én til seks substituer

10 uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} halogenalkyl;

R^5 er valgt fra hydrogen, halogen og C_{1-4} alkyl;

hver R^6 er uavhengig valgt fra $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NHC(O)NR^8R^9$,

$-NR^8C(O)NHR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-C(O)N(R^8)OR^9$,

15 $-C(O)N(R^8)SO)_2R^7$, $-N(R^8)SO)_2R^7$, $-SR^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$ og $-S(O)_2N(R^8)R^9$;

hver R^7 er uavhengig valgt fra

(a) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl og C_{2-6} alkynyl, hver eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$ og R^{10} ; og

20 (b) C_{3-10} cykloalkyl- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} heterosyklyl- $(CH_2)_m-$ og C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m-$, hver eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$, R^{10} og C_{1-6} alkyl eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$ og R^{10} ;

25

hver R^8 og R^9 er uavhengig valgt fra

(a) hydrogen;

(b) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl og C_{2-6} alkynyl, hver eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$ og R^{10} ; og

30

(c) C_{3-10} cykloalkyl- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} heterosyklyl- $(CH_2)_m-$ og C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m-$, hver eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$, R^{10} og C_{1-6} alkyl eventuelt substitueret med fra én til fem substituer uavhengig valgt fra halogen, okso, $-CN$ og R^{10} ;

35

hver R^{10} er uavhengig valgt fra $-OR^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$,

$-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$,

$-C(O)N(R^{11})OR^{12}$, $-C(O)N(R^{11})SO_2R^{13}$, $-NR^{11}SO_2R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$,
og $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$;

hver R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra

- 5 (a) hydrogen; og
(b) C_{1-6} alkyl og C_{3-10} cykloalkyl- $(CH_2)_m$ -, hver eventuelt substituert med fra én til fem substituenten uavhengig valgt fra halogen, okso, -CN, -OH og $-NH_2$;

- 10 hver R^{13} er uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl og C_{3-10} cykloalkyl- $(CH_2)_m$ -, hver eventuelt substituert med fra én til fem substituenten uavhengig valgt fra halogen, okso, -CN, -OH og $-NH_2$;
hver R^{14} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-4} alkyl, og C_{1-4} halogenalkyl; og
hver m er uavhengig valgt fra 0, 1, 2, 3 og 4;

- 15 hvor hver heteroaryl og heterosyklyl av R^7 , R^8 og R^9 uavhengig har én til fire heteroatomer, hvert av heteroatomene uavhengig valgt fra N, O og S.

- 20 **2.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 1, hvor R^1 er hydrogen.

- 3.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^2 og R^3 , sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en benzenring eller en pyridinring hvor benzenringen eventuelt er substituert med fra én til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen, -CN, R^6 og R^7 , og
25 pyridinringen er eventuelt substituert med fra én til tre substituenten uavhengig valgt fra halogen, -CN, R^6 og R^7 .

- 4.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^{4a} er usubstituert etenyl.

- 30 **5.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R^{4c} er hydrogen, R^{4e} er valgt fra hydrogen og C_{1-4} alkyl når L er $N(R^{4e})$ -, og R^{4b} og R^{4d} sammen med nitrogenomet og karbonatomene som R^{4b} , R^{4c} og R^{4d} henholdsvis er bundet til, danner en pyrrolidinring eller en piperidinring, idet hver
35 ring eventuelt er substituert med fra én til seks substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl og C_{1-4} haloalkyl.

6. En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 5, hvor R^{4b} og R^{4d} sammen med nitrogenatomet og karbonatomene som R^{4b} , R^{4c} og R^{4d} henholdsvis er bundet til, danner en pyrrolidinring som er substituert med fra én til fire substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, og C_{1-4} haloalkyl.

5

7. En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av kravene 5-6, hvor ringen dannet av R^{4b} og R^{4d} sammen med nitrogenatomet og karbonatomene som R^{4b} , R^{4c} og R^{4d} henholdsvis er bundet til, er usubstituert.

10 **8.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor L er $-N(R^{4e})-$.

9. En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor L er $-O-$.

15

10. Forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra de følgende forbindelser:

(R)-3-(1-((1-metakryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

20 *(R)*-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(R,E)-3-(1-((1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

25 *N*-(1-(3-(5-okso-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isokinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)akrylamid;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-(((1-akryloylpyrrolidin-2-yl)metyl)amino)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

30 *(S)*-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-2-yl)metoksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(R)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-2-yl)metoksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

35 *(S)*-3-(1-((1-metakryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)(metyl)amino)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-metakryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-(((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)metyl)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

5 (S,*E*)-5-(1-((1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(S,*E*)-3-(1-((1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

10 (S)-3-(8-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-1,7-naftyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(8-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-1,7-naftyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-7-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

15 3-(1-((*trans*-1-akryloyl-4-metylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-akryloyl-4-metylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

20 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-akryloyl-4-metylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-8-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

25 (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-7-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

30 (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-8-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

35 (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-metoksyisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(6-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-4-metylpiridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-3-(6-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;
 (S)-3-(6-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-5-metylpyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-en;

(S)-5-(1-((1-(2-kloracetyl)pyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(S)-5-(1-((1-(2-kloracetyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(S)-5-(1-((1-akryloylpiperidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(S)-5-(1-((1-acetylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(S)-5-(1-((1-propionylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

en tautomer av hvilke som helst av de ovennevnte forbindelser;

en stereoisomer av hvilke som helst av de ovennevnte forbindelser eller tautomerer; og et farmasøytisk akseptabelt salt av hvilke som helst av de ovennevnte forbindelser, tautomerer eller stereoisomerer.

11. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren.

12. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-isokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren.

13. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(8-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-1,7-naftiridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren.

14. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(8-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-1,7-naftiridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren.

15. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-8-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomeren.

16. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-fluorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomerer.

5 **17.** Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-7-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomerer.

10 **18.** Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomerer.

15 **19.** Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)oksy)-8-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomerer.

20 **20.** Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-(1-((1-akryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-klorisokinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller tautomerer.

21. En farmasøytisk sammensetning omfattende:

en forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20; og

25 en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

22. En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20, for anvendelse som et medikament.

30 **23.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20, for anvendelse i behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand valgt fra type I hypersensitivitetsreaksjoner, autoimmune sykdommer, inflammatoriske sykdommer, kreft og ikke-maligne proliferative lidelser.

35 **24.** En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20, for anvendelse i behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand valgt fra allergisk rhinitt, astma, atopisk dermatitt, reumatoid artritt, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus, lupus nefritt, psoriasis, immun-

trombocytopenisk purpura, inflammatorisk tarmsykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, Sjögrens syndrom, ankyloserende spondylitt, Behcets sykdom, transplantat-mot-vert-sykdom, pemfigus vulgaris, idiopatisk plasmacytisk lymfadenopati, aterosklerose, myokardialt infarkt og trombose.

5

25. En forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20, for anvendelse i behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand valgt fra B-celle-lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og multippelt myelom.

- 10 **26.** En kombinasjon av en effektiv mengde av en forbindelse, tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt som angitt i hvilket som helst av kravene 1-20, og minst ett ytterligere farmakologisk aktivt middel.