



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3008062 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/068 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.05
(86)	European Application Nr.	14728949.0
(86)	European Filing Date	2014.06.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.20
(30)	Priority	2013.06.11, EP, 13171508
(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
(73)	Proprietor	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE-Tyskland
(72)	Inventor	SCHULZE, Volker, Emil-Czekowski-Str. 5, 16562 Hohen Neuendorf OT Bergfelde, DE-Tyskland LERCHEN, Hans-Georg, Sünderstr.3, 51375 Leverkusen, DE-Tyskland BIERER, Donald, Horst 9, 42781 Haan, DE-Tyskland WENGNER, Antje Margret, Borkumstr. 12 e, 13189 Berlin, DE-Tyskland SIEMEISTER, Gerhard, Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin, DE-Tyskland LIENAU, Philip, Jahnstr. 13, 10967 Berlin, DE-Tyskland KRENTZ, Ursula, Am Kloster 33, 42799 Leichlingen, DE-Tyskland KOSEMUND, Dirk, Klutstr. 14, 12587 Berlin, DE-Tyskland STÖCKIGT, Detlef, Clara-Zetkin-Strasse 27, 14471 Potsdam, DE-Tyskland BRÜNING, Michael, Amselweg 31, 16552 Schildow, DE-Tyskland LÜCKING, Ulrich, Paula-Fürst-Str. 2, 10317 Berlin, DE-Tyskland TEREBESI, Ildikó, Reichensteiner Weg 5, 14195 Berlin, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

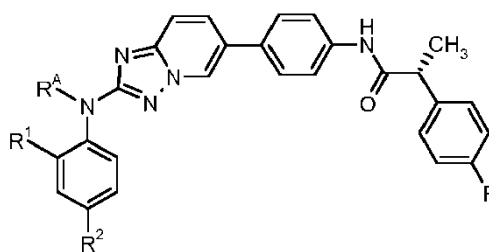
(54)	Title	PRODRUG DERIVATIVES OF SUBSTITUTED TRIAZOLOPYRIDINES
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/063907 WO-A1-2011/063908 RAUTIO J ET AL: "Prodrugs: design and clinical applications", NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, vol. 7, no. 3, February 2008 (2008-02), pages 255-270, XP002579584, ISSN: 1474-1784, DOI: 10.1038/nrd2468

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 generell formel (I):

5



(I)

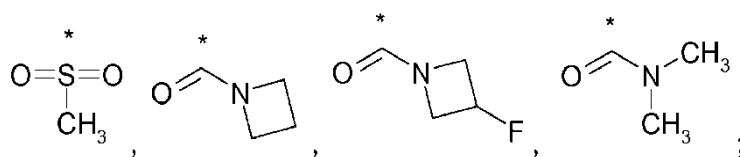
hvor:

10 R^A representerer en gruppe valgt fra:

- $C(=O)-(CH_2)_3-N(H)R^3$,
- $C(=O)-(CR^4R^5)-N(R^6)R^7$,
- $C(=O)-O-(CH_2)_2-N(H)R^3$,
- 15 - $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-P(=O)(OH)_2$,
- $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-C(=O)-R^8$,
- $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-C(=O)-CH(R^6)-NH-C(=O)-R^9$;

R^1 representerer en gruppe valgt fra metoksy- og 2,2,2-trifluoretoksy-;

20 R^2 representerer en gruppe valgt fra:



hvor "*" indikerer bindingspunktet til fenylingen som R^2 er festet til;

25 R^3 representerer en gruppe valgt fra:

- C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl-,
- 4- til 7-leddet heterocykloalkyl-;
- der nevnte gruppe er eventuelt substituert, én eller flere ganger, identisk eller
- 30 forskjellig, med en gruppe valgt fra:

- OH, -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹, -O-P(=O)(OH)₂;

R⁴ og R⁵, uavhengig av hverandre, representerer en gruppe valgt fra et hydrogen-atom og en C₁-C₃-alkylgruppe,

eller

R⁴ og R⁵, sammen med karbonatomet til hvilket de er bundet, danner en C₃-C₆-cykloalkylring;

R⁶ representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₃-alkylgruppe;

R⁷ representerer et hydrogenatom eller en gruppe -C(=O)R⁹;

R⁸ representerer en gruppe valgt fra:

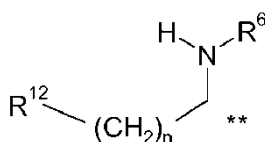
C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl-,

4- til 7-leddet heterocykloalkyl-;

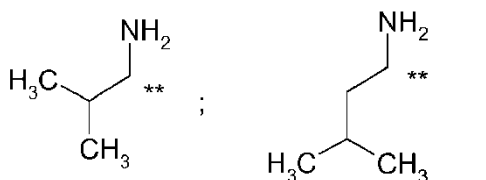
der nevnte gruppe er eventuelt substituert, én eller flere ganger, identisk eller forskjellig, med en gruppe valgt fra:

- OH, -NH₂, -N(H)R¹⁰, -N(R¹⁰)R¹¹, -O-P(=O)(OH)₂;

R⁹ representerer en gruppe



eller R⁹ representerer en gruppe valgt fra:



hvor "**" indikerer bindingspunktet til karbonylgruppen som R⁹ er festet til;

R¹⁰ og R¹¹, uavhengig fra hverandre, representerer en gruppe valgt fra et hydrogenatom og en C₁-C₃-alkylgruppe, eller

R¹⁰ og R¹¹, sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en 4- til 7-leddet heterocykloalkylring;

R^{12} representerer en gruppe valgt fra et hydrogenatom, $-OH$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NH-C(=NH)-NH_2$;
 n er et heltall på 0, 1, 2, 3 eller 4;

5 eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

2. En forbindelse ifølge krav 1, hvor:

10 R^A representerer en gruppe valgt fra:

- $C(=O)-(CH_2)_3-N(H)R^3$,
- $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-C(=O)-R^8$,
- $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-C(=O)-CH(R^6)-NH-C(=O)-R^9$.

15 eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

3. En forbindelse ifølge krav 1, hvor:

20 R^A representerer en gruppe:

- $C(=O)-O-(CR^4R^5)-O-C(=O)-R^8$,

25 eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

4. En forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor:

30 R^1 representerer en metoksygruppe,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

35 **5.** En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor:

R^2 representerer en $-S(=O)_2CH_3$ -gruppe,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

6. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor:

5

R^3 representerer en C_1 - C_3 -alkylgruppe,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

10

7. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor:

R^4 representerer et hydrogenatom eller en C_1 - C_3 -alkylgruppe, og

R^5 representerer et hydrogenatom,

15

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

8. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor:

20

R^6 representerer et hydrogenatom eller en metylgruppe,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

25

9. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor:

R^8 representerer en gruppe valgt fra:

30

C_1 - C_6 -alkyl, substituert én eller flere ganger, identisk eller forskjellig, med en gruppe valgt fra: $-NH_2$, $-N(H)R^{10}$, $-N(R^{10})R^{11}$,

4- til 7-leddet heterocykloalkyl-, eventuelt substituert, én eller flere ganger, identisk eller forskjellig, med en gruppe valgt fra:

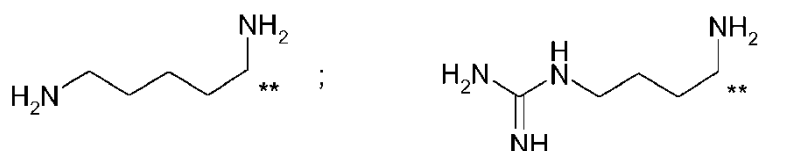
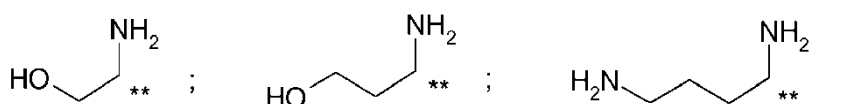
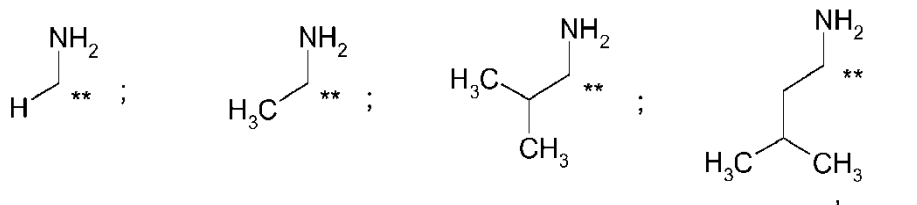
35

$-NH_2$, $-N(H)R^{10}$, $-N(R^{10})R^{11}$,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

10. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor:

R^9 representerer en gruppe valgt fra:



hvor "***" indikerer bindingspunktet til karbonylgruppen som R^9 er festet til,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

11. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor:

R^{10} og R^{11} , uavhengig av hverandre, representerer en gruppe valgt fra et hydrogenatom og en C_1 - C_3 -alkylgruppe,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

12. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor:

R^{12} representerer en gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

eller en tautomer, et N-oxid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

13. En forbindelse ifølge krav 1, som er valgt fra gruppen bestående av:

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl piperidin-
 4-karboksylat-trifluoracetat,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-L-valinat-
 hydroklorid,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-L-
 leucinat-hydroklorid,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-N-metyl-
 L-valinat-hydroklorid,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-3-metyl-
 L-valinat-hydroklorid,

(fosfonooksy)metyl [6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamat,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-3-metyl-
 L-isovalinat-hydroklorid,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-3-amino-
 2,2-dimetylpropanoat-trifluoracetat,

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-L-lysyl-L-
 valinat-dihydroklorid,

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)etyl L-lysyl-L-
 valinat-dihydroklorid (blanding av 2 epimerer),

({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)metyl-L-valyl-L-
 valinat-hydroklorid,

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)etyl-L-valyl-L-
 valinat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)etyl-L-valinat-
 hydroklorid (blanding av 2 epimerer),

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)etyl-3-metyl-L-
 valinat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),

(1 R eller 1S)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-
 etyl-3-metyl-L-valinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer A),

(1 S eller 1R)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-
 etyl-3-metyl-L-valinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer B),

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)etyl-L-
 isoleucinat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),

(1S eller 1R)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}-
 oksy)etyl-L-isoleucinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer B),

(1R eller 1S)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-
 etyl-L-isoleucinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer A),

N-[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl]-N-[2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(metylamino)butanamid-
 trifluoracetat,

N-[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl]-N-[2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]-4-(metylamino)butanamid-
 hydroklorid,

(1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-2-metylpropyl-
 3-metyl-L-valinat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),

(1R eller S)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-2-
 metylpropyl-L-valinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer A),

(1S eller R)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-2-
 metylpropyl-L-valinat-hydroklorid (enkelt stereoisomer B),

- (1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-2-metylpropyl-
 L-valinat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),
 (1RS)-1-({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 5 α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamoyl}oksy)-2-metylpropyl-
 2-metylalaninat-hydroklorid (blanding av 2 epimerer),
 ({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][4-(metylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl]karbamoyl}oksy)-
 metyl 3-metyl-L-valinat-hydroklorid,
 10 ({[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-
 α]pyridin-2-yl][4-(metylsulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl]karbamoyl}oksy)-
 metyl L-valinat-hydroklorid,
 [{4-[(3-fluorazetidin-1-yl)karbonyl]-2-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl}[6-(4-{[(2R)-2-
 (4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl]karbamoyl)-
 15 oksy]metyl-3-metyl-L-valinat-hydroklorid,
 2-(metylamino)etyl[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorfenyl)propanoyl]amino}fenyl)[1,2,4]-
 triazolo[1,5-α]pyridin-2-yl][2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl]karbamat-
 hydroklorid,
 (2R)-2-(4-fluorfenyl)-N-[4-(2-{[2-metoksy-4-(metylsulfonyl)fenyl](N-metylglycyl)-
 20 amino}[1,2,4]triazolo[1,5-α]pyridin-6-yl)fenyl]propanamid-trifluoracetat;

eller en tautomer, et N-oksid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, eller en blanding av de samme.

- 25 **14.** En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller en tautomer, et N-oksid, et hydrat, et solvat, eller et salt derav, spesielt et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en blanding av de samme, for anvendelse ved behandling eller profylakse av en sykdom.
- 30 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller en tautomer, et N-oksid, et hydrat, et solvat eller et salt derav, spesielt et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en blanding av de samme, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.
- 35 **16.** Forbindelse til anvendelse ifølge krav 14, hvor nevnte sykdom er en sykdom med ukontrollert cellevekst, proliferasjon og/eller overlevelse, en uhensiktsmessig cellulær immunrespons eller en uhensiktsmessig cellulær inflammatorisk respons, spesielt hvor den ukontrollerte cellevekst, proliferasjon og/eller overlevelse, uhensiktsmessige

cellulære immunrespons eller uhensiktsmessige cellulære inflammatoriske respons er mediert av Mps-1, mer spesielt hvor sykdommen av ukontrollert cellevekst, proliferasjon og/eller overlevelse, uhensiktsmessige cellulære immunrespons eller uhensiktsmessige cellulære inflammatoriske respons er en hematologisk tumor, en fast tumor og/eller metastaser derav, f.eks. leukemier og myelodysplastisk syndrom, ondartede lymfomer, hode- og nakke-tumorer, inkludert hjernesvulster og hjernemetastaser, tumorer i toraks, inkludert ikke-småcellete og småcellete lungetumorer, gastrointestinale tumorer, endokrine tumorer, bryst- og andre gynekologiske tumorer, urologiske svulster inkludert nyre-, blære- og prostatatumorer, hudtumorer og sarkomer og/eller metastaser derav.