



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3126330 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 239/86 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	15717250.3
(86)	European Filing Date	2015.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.08
(30)	Priority	2014.04.04, US, 201461975473 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:	MA
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	ANDERSON, David Randolph, 32 Fawn Run, Salem, Connecticut 06420, USA BUNNAGE, Mark Edward, 39 Southfield Circle, Concord, Massachusetts 01742, USA CURRAN, Kevin Joseph, 18 Grouser Road, Somerset, New Jersey 08873, USA DEHNHARDT, Christoph Martin, 1803-4400 Buchanan Street, Burnaby, British Columbia V5C 0E3, Canada GAVRIN, Lori Krim, 306 Clairemont Road, Villanova, Pennsylvania 19085, USA GOLDBERG, Joel Adam, 2116 Short Street, New Orleans, Louisiana 70118, USA

HAN, Seungil, 286 Deerfield Ridge Drive, Mystic, Connecticut 06355, USA
 HEPWORTH, David, 282 Sudbury Road, Concord, Massachusetts 01742, USA
 HUANG, Horng-Chih, 1126 Nooning Tree Drive, Chesterfield, Missouri 63017, USA
 LEE, Arthur, 7400 Damascus Road, Gaithersburg, Maryland 20882, USA
 LEE, Katherine Lin, 167 Adams Avenue, West Newton, Massachusetts 02465, USA
 LOVERING, Frank Eldridge, 2 Sutton Place, Acton, Massachusetts 01720, USA
 LOWE, Michael Dennis, 4 Martine Avenue 118, White Plains, New York 10606, USA
 MATHIAS, John Paul, 1338 Main Street, Concord, Massachusetts 01742, USA
 PAPAIOANNOU, Nikolaos, 743 East 4th Street, Boston, Massachusetts 02127, USA
 PATNY, Akshay, 600 Trapelo Road Unit 11, Waltham, Massachusetts 02452, USA
 PIERCE, Betsy Susan, 237 Grassy Hill Road, East Lyme, Connecticut 06333, USA
 SAIAH, Eddine, 19 Kenwood Street, Brookline, Massachusetts 02446, USA
 STROHBACH, Joseph Walter, 114 Crockett Creek, Wentzville, Missouri 63385, USA
 TRZUPEK, John David, 55 Station Landing 515, Medford, Massachusetts 02155, USA
 VARGAS, Richard, 12 Jonathan Lane, Bedford, Massachusetts 01730, USA
 WANG, Xiaolun, 13572 Golden Cypress Place, San Diego, California 92130, USA
 WRIGHT, Stephen Wayne, 1 Whitman Lane, Old Lyme, Connecticut 06371, USA
 ZAPF, Christoph Wolfgang, 48 Kinder Circle, Marlborough, Massachusetts 01752, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **BICYCLIC-FUSED HETEROARYL OR ARYL COMPOUNDS AND THEIR USE AS IRAK4 INHIBITORS**

(56) References
 Cited:

EP-A1- 1 724 268
 EP-A1- 1 777 218
 EP-A2- 0 347 932
 WO-A1-01/04102
 WO-A1-97/31006
 US-A- 3 673 238
 ROBERT S. COLEMAN ET AL: "An efficient synthesis of the naphthalene subunits of the protein kinase C inhibitor calphostin C", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, no. 4, 1 February 1991 (1991-02-01), pages 1357-1359, XP055188363, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo00004a006
 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2008, YU, XINHAI: "Method for preparing 3,5-bis(2,4-diaminophenoxy)-2-naphthoic acid", XP002739596, retrieved from STN Database accession no. 2008:1018912 -& CN 101 245 022 A (DONGHUA UNIVERSITY, PEOP. REP. CHINA) 20 August 2008 (2008-08-20)
 DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 April 2013 (2013-04-08), Chemical Catalog; Supplier: CiventChem: XP002739597, Database accession no. 1427393-40-5
 L. NATHAN TUMEY ET AL: "Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 24, no. 9, 29 March 2014 (2014-03-29), pages 2066-2072, XP055189104, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.056

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

5 **1.** Forbindelsen $n1-\{[(2S,3S,4S)-3\text{-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}]metoksy\}-7\text{-metoksyisokinolin-6-karboksamid}$; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller salt.

10 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse i behandling av et pattedyr, inkludert er menneske, som har en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av autoimmune sykdommer; inflammatoriske sykdommer; autoinflammatoriske tilstander; smertetilstander; respiratoriske, luftveis- og lungetilstander; gastrointestinale (GI) tilstander; allergiske sykdommer; infeksjonsbaserte sykdommer; traume- og vevsskadebaserte tilstander; fibrotiske sykdommer; sykdommer forårsaket av over-aktivitet i IL1-veier; oftalmiske/okulære sykdommer; ledd-, muskel- og bentilstander; hud-/dermatologiske sykdommer; 15 nyresykdommer; genetiske sykdommer; hematopoietiske sykdommer; leversykdommer; orale sykdommer; metabolske sykdommer, inkludert diabetes (f.eks. type II) og komplikasjoner derav; proliferative sykdommer; kardiovaskulære tilstander; vaskulære tilstander; nevroinflammatoriske tilstander; nevrodegenerative tilstander; kreft; sepsis; lungeinflammasjon og - 20 skade; eller pulmonal hypertensjon.

25 **3.** Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 2, hvori sykdommen eller tilstanden er systemisk lupus erthematosus (SLE), lupusnefritt, revmatoid artritt, psoriasis, atopisk dermatitt, gikt, kryopyrin-assosiert periodisk syndrom (CAPS), diffust storcellet B-lymfom (DLBCL), kronisk nyresykdom eller akutt nyreskade, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), astma eller bronkospasmer.

30 **4.** Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen eller tilstanden er revmatoid artritt.

5. Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen eller tilstanden er systemisk lupus erthematosus (SLE) eller lupusnefritt.

35 **6.** Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 2, hvori sykdommen eller tilstanden er en leversykdom.

7. Forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse ifølge krav 6, hvor leversykdommen er ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).

5 **8.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet og en farmasøytisk akseptabel vehikkel, tynner eller bærer.

10 **9.** Farmasøytisk kombinasjon omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse omfattende:
en første forbindelse, der forbindelsen er forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
en andre forbindelse, der den andre forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av et kortikosteroid, hydroksyklorokin, syklofosamid, azatioprin, mykofenolatmofetil, metotreksat, januskinaseinhibitor, statin, kalsipotrien, angiotensin-omdannende enzyminhibitor og angiotensinreseptorblokker; og
15 en eventuell farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller tynnere.

20 **10.** Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 9, hvori den andre forbindelsen er en januskinaseinhibitor.

25 **11.** Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 10, hvori januskinaseinhibitoren er valgt fra ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib, decernotinib, cerdulatinib, JTE-052, peficitinib, GLPG-0634, INCB-47986, INCB-039110, PF-04965842, XL-019, ABT-494, R-348, GSK-2586184, AC-410, BMS-911543 og PF-06263276.

30 **12.** Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 11, hvori januskinaseinhibitoren er tofacitinib.

35 **13.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-okso-pyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller en tautomer av forbindelsen.

40 **14.** Forbindelsen ifølge krav 13 i form av et krystallinsk faststoff med et smeltepunkt på 286 °C.

45 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 13 eller 14 for anvendelse som medikament.