



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3177608 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	15750138.8
(86)	European Filing Date	2015.08.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2014.08.06, US, 201462033679 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	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	LUZZIO, Michael Joseph, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA PAPILLON, Julien, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA VISSER, Michael Scott, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02131, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

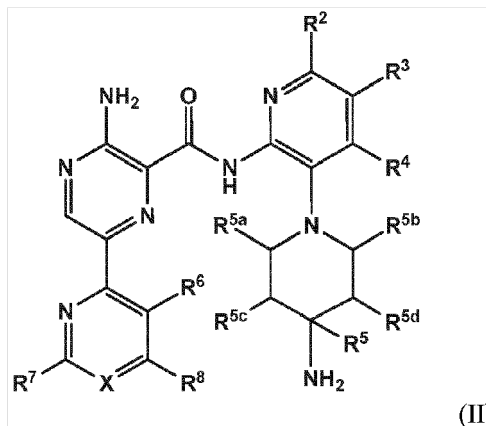
(54) Title **PROTEIN KINASE C INHIBITORS AND METHODS OF THEIR USE**

(56) References
Cited: WO-A1-2008/106692, WO-A1-2011/068898
JI-XIA REN ET AL: "Discovery of Novel Pim-1 Kinase Inhibitors by a Hierarchical Multistage
Virtual Screening Approach Based on SVM Model, Pharmacophore, and Molecular Docking",
JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING, vol. 51, no. 6, 27 June 2011
(2011-06-27), pages 1364-1375, XP55028701, ISSN: 1549-9596, DOI: 10.1021/ci100464b

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. Forbindelse med formel II



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

5 X er N eller CR;

R, R², R³ og R⁴ er hver uavhengig H, ²H, halo, hydroksyl (-OH), C₁₋₃-alkoksy, C₁₋₃-haloalkyl eller C₁₋₃-alkyl, nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt substituert med hydroksyl, halo, C₁₋₃-alkoksy eller C₁₋₃-haloalkoksy;

10 R⁵ er uavhengig H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, C₁₋₃-alkyl, nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt substituert med F, OH, C₁₋₃-alkoksy eller C₁₋₃-haloalkoksy;

R^{5a} og R^{5b} er hver uavhengig H, ²H, C₁₋₃-alkyl, nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt substituert med F, OH eller C₁₋₃-alkoksy, eller R^{5a} og R^{5b} er forbundet med hverandre, idet de danner en metylen- eller etylen-brodannende gruppe;

15 R^{5c} og R^{5d} er hver uavhengig H, ²H, F, -OH, C₁₋₃-alkoksy, C₁₋₃-alkyl, nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt substituert med F, OH eller C₁₋₃-alkoksy, eller R^{5c} og R^{5d} er forbundet med hverandre, idet de danner en metylen-, etylen- eller -CH₂-O-brodannende gruppe;

20 R⁶, R⁷ og R⁸ er hver uavhengig valgt blant H, ²H, halo, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-haloalkyl, C₁₋₃-alkoksy, C₁₋₃-haloalkoksy, C₃₋₇-sykloalkyl og 4-7-leddet heterosyklisk som har 1 til 3 heteroatomer valgt blant N, O og S, nevnte C₁₋₃-alkyl valgfritt substituert med F, OH, C₁₋₃-alkoksy eller C₁₋₃-haloalkoksy; eller

hvor R⁶ og R⁸ valgfritt danner en delvis mettet karbobisyklisk ring eller heterobisyklisk ring med heteroarylringen, nevnte karbobisykliske ring eller heterobisykliske ring valgfritt substituert med 1 til 3 grupper valgt blant: ²H, halo, C₁₋

3-haloalkyl, C₁₋₃-alkoksy, C₁₋₃-haloalkoksy, C₃₋₇-sykloalkyl og 4-7-leddet heterosyklyl som har 1 til 3 heteroatomer valgt blant N, O og S.

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er N, og R², R³ og R⁴ er hver uavhengig H eller halo.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er CR; og R², R³, R⁴ og R⁸ er hver uavhengig H eller halo.

4. Forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁶ og R⁷ hver uavhengig velges blant H, halo, C₁₋₃-haloalkyl, C₁₋₃-haloalkoksy, C₃₋₇-sykloalkyl, morfolino, piperidinyll og piperazinyll.

5. Forbindelse ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁵ er -H, ²H eller CH₃; og R^{5a} og R^{5b} er hver H, og R^{5c} og R^{5d} er hver H.

6. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-ethylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-klorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluor-4-metoksypyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-ethylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksyetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksyetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoksyetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

(+)-3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

5 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-ethylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-etoksy-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-klor-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-6-methylpyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

15 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-6-methylpyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoksypiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluor-4-methylpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-etoksy-3-fluorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-(hydroksymetyl)-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-(metoksymetyl)-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **7. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:**

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluormetoksy)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(5-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluor-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluor-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

20 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluor-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluor-4-(2-hydroksyetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

8. Forbindelse ifølge krav 1, som velges blant:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroksymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(4-metoksy-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge krav 8, som velges blant:

20 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

25 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse ifølge krav 8, som er 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid,

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Farmasøytisk akseptabel sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

10

12. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 10 for anvendelse i behandlingen av kreft.

13. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 15 12, hvor kreften velges blant melanom, uvealt melanom, lymfom, diffust storcellet B-cellelymfom og ibrutinib-resistente kreftformer.

14. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 10 for anvendelse i behandlingen av immunrelaterte lidelser valgt 20 blant autoimmune sykdommer, allergisk reaksjon og avstøtning av vevstransplantat.

15. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 10 i kombinasjon med et annet middel mot kreft.