



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3419978 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.15
(86)	European Application Nr.	17705705.6
(86)	European Filing Date	2017.02.10
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.02
(30)	Priority	2016.02.24, US, 201662299130 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 ; MD
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	BROWN, Matthew Frank, 443 Wheeler Road, Stonington, Connecticut 06378, USA DERMENCI, Alpay, 9 Peach Lane, East Lyme, Connecticut 06333, USA FENSOME, Andrew, 260 Bolton Road, Harvard, Massachusetts 01451, USA GERSTENBERGER, Brian Stephen, 210 Winthrop Road 9, Brookline, Massachusetts 02445, USA HAYWARD, Matthew Merrill, 3 Pyrus Court, Old Lyme, Connecticut 06371, USA OWEN, Dafydd Rhys, 98 Peter Bulkeley Road, Concord, Massachusetts 01742, USA WRIGHT, Stephen Wayne, 1 Whitman Lane, Old Lyme, Connecticut 06371, USA XING, Li Huang, 8 Great Rock Road, Lexington, Massachusetts 02421, USA YANG, Xiaojing, 18 Maple Terrace, Waterford, Connecticut 06385, USA

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

(54) Title **PYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4-YL DERIVATIVES AS JAK-INHIBITORS**

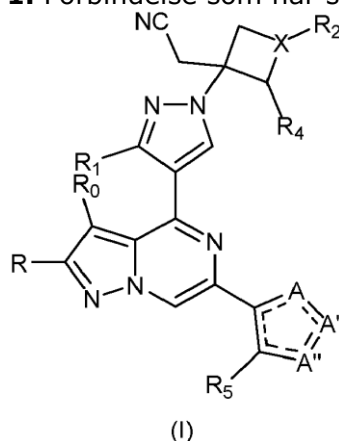
(56) References

Cited: WO-A1-2016/090285
WO-A1-2011/130146

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/>

EP3419978

1

Patentkrav**1.** Forbindelse som har strukturen (I):

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

A, A' og A'' er uavhengig O, C=O, C-R' eller N-R'', der R' og R'' kan uavhengig være H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-, og R'' kan være til stede eller fraværende og er til stede der valensreglene tillater det, og der ikke flere enn én av A, A' og A'' er O eller C=O;

R₀ og R er uavhengig H, Br, Cl, F eller C₁-C₆-alkyl;

R₁ er H, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl-, C₁-C₆-alkoksy-, hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-, fenyl(C₁-C₆-alkyl)-, formyl, heteroaryl, heterosyklisk, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈, og -(CH₂)_n-W, der W er cyano, hydroksy, C₃-C₈-sykloalkyl, -SO₂NR₇R₈ og -SO₂-R₉, der R₉ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo, cyano, hydroksy eller C₁-C₆-alkyl;

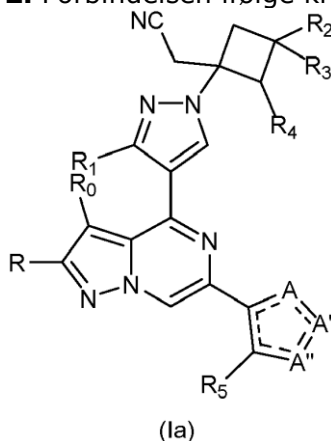
X er C-R₃ eller N, der R₃ kan være H eller C₁-C₆-alkyl;

R₄ og R₅ er uavhengig H, amino, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-;

R₆, R₇ og R₈ er hver uavhengig H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-alkoksy(C₁-C₆-alkyl) eller C₃-C₈-sykloalkyl, der C₁-C₆-alkylet eventuelt er substituert med halo, CN eller hydroksy; eller R₇ og R₈ sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-

leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C₁-C₆-alkyl;
og n er 0, 1, 2 eller 3.

5 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (Ia):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

A, A' og A'' er uavhengig O, C=O, C-R' eller N-R'', der R' og R'' kan uavhengig være H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl), og R'' kan være til stede eller fraværende og er til stede der valensreglene tillater det, og der ikke flere enn én av A, A' og A'' er O eller C=O;

R₀ og R er uafhængig H, Br, Cl, F eller C₁-C₆-alkyl;

R₁ er H, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl);

15 R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl-, C₁-C₆-alkoksy-, hydroksy(C₁-
C₆-alkyl)-, fenyl(C₁-C₆-alkyl)-, formyl, heteroaryl, heterosyklisk, -COR₆, -OCOR₆,
-COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ og -(CH₂)_n-W, der W er cyano, hydroksy, C₃-C₈-
sykloalkyl, -SO₂NR₇R₈ og -SO₂-R₉, der R₉ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl,
heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den
20 heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo,
cyano, hydroksy eller C₁-C₆-alkyl;

R₃ kan være H eller C₁-C₆-alkyl;

R₄ og R₅ er uafhængig H, amino, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-;

25 R₆, R₇ er R₈ er hver uafhængig H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-alkoxy(C₁-C₆-alkyl)- eller C₃-C₈-sykloalkyl, der C₁-C₆-alkylet eventuelt er substitueret med halo, CN eller

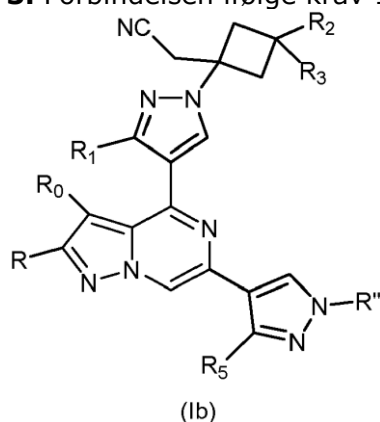
EP3419978

3

hydroksy; eller R_7 og R_8 sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C_1 - C_6 -alkyl;
og n er 0, 1, 2 eller 3.

5

3. Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (Ib):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

10

R'' er H, $-COR_6$, $-CONR_7R_8$, C_1 - C_6 -alkyl eller hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl)-;

R_0 og R er uavhengig H, Br, Cl, F eller C_1 - C_6 -alkyl;

R_1 er H, C_1 - C_6 -alkyl eller hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl);

15

R_2 er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl), fenyl(C_1 - C_6 -alkyl), formyl, heteroaryl, heterosyklisk, $-COR_6$, $-OCOR_6$, $-COOR_6$, $-NR_7COR_6$, $-CONR_7R_8$ og $-(CH_2)_n-W$, der W er cyano, hydroksy, C_3 - C_8 -sykloalkyl, $-SO_2NR_7R_8$ og $-SO_2-R_9$, der R_9 er C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo, cyano, hydroksy eller C_1 - C_6 -alkyl;

20

R_3 kan være H eller C_1 - C_6 -alkyl;

R_5 er uavhengig H, amino, C_1 - C_6 -alkyl eller hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl);

R_6 , R_7 og R_8 er hver uavhengig H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoksy(C_1 - C_6 -alkyl) eller C_3 - C_8 -sykloalkyl, der C_1 - C_6 -alkylet eventuelt er substituert med halo, CN eller hydroksy; eller R_7 og R_8 sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-

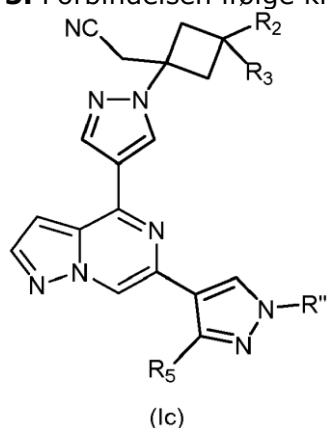
EP3419978

4

leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C₁-C₆-alkyl;
og *n* er 0, 1, 2 eller 3.

5 **4.** Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R" er C₁-C₆-alkyl og R₅ er H.

5. Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (Ic):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

R" er H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆-alkyl- eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy-, hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-, fenyl(C₁-C₆-alkyl-), formyl, heteroaryl, heterosyklisk, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, og -(CH₂)_n-W, der W er cyano, hydroksy, C₃-C₈-sykloalkyl, -SO₂NR₇R₈ og -SO₂-R₉, der R₉ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo, cyano, hydroksy eller C₁-C₆-alkyl;

R₃ er H, C₁-C₆-alkyl, amino, cyano eller C₁-C₆-alkoksy-;

R₅ er H, amino, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-;

R₆, R₇ og R₈ er hver uavhengig H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-alkoksy(C₁-C₆-alkyl)- eller C₃-C₈-sykloalkyl, der C₁-C₆-alkylet eventuelt er substituert med halo, CN eller hydroksy; eller R₇ og R₈ sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C₁-C₆-alkyl;

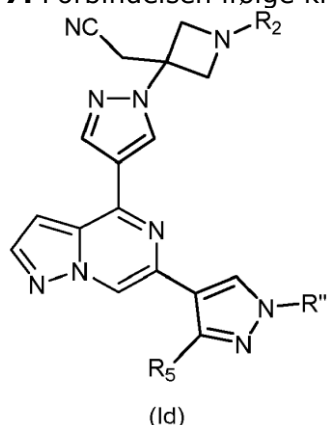
EP3419978

5

og n er 0, 1, 2 eller 3.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvori R'' er C_1 - C_6 -alkyl og R_5 er H.

5 **7.** Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (Id):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

R'' er H, $-COR_6$, $-CONR_7R_8$, C_1 - C_6 -alkyl eller hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl)-;

10 R_2 er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy-, hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl)-, fenyl(C_1 - C_6 -alkyl)-, formyl, heteroaryl, heterosyklisk, $-COR_6$, $-OCOR_6$, $-COOR_6$, $-CONR_7R_8$ og $-(CH_2)_n-W$, der W er cyano, hydroksy, C_3 - C_8 -sykloalkyl-, $-SO_2NR_7R_8$ og $-SO_2-R_9$, der R_9 er C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_8 -sykloalkyl, heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo, cyano, hydroksy eller C_1 - C_6 -alkyl;

R_5 er H, amino, C_1 - C_6 -alkyl- eller hydroksy(C_1 - C_6 -alkyl)-;

R_6 , R_7 og R_8 er hver uavhengig H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoksy(C_1 - C_6 -alkyl) eller C_3 - C_8 -sykloalkyl, der C_1 - C_6 -alkylet eventuelt er substituert med halo, CN eller hydroksy; eller R_7 og R_8 sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C_1 - C_6 -alkyl;

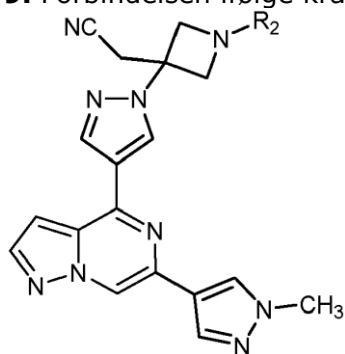
og n er 0, 1, 2 eller 3.

25 **8.** Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R'' er C_1 - C_6 -alkyl og R_5 er H.

EP3419978

6

9. Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (Ie):



(Ie)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy-, hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-, fenyl(C₁-C₆-alkyl)-, formyl, heteroaryl, heterosyklisk -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR⁷R⁸ og -CH₂)_n-W, der W er cyano, hydroksy, C₃-C₈-sykloalkyl, -SO₂NR⁷R⁸ og -SO₂-R⁹, der R⁹ er C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-sykloalkyl, heteroaryl eller heterosyklisk; hvori hver av alkylet, sykloalkylet, den heterosykliske eller heteroarylet kan være usubstituert eller substituert med halo, cyano, hydroksy eller C₁-C₆-alkyl;

R₆, R₇ og R₈ er hver uavhengig H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-alkoksy(C₁-C₆-alkyl) eller C₃-C₈-sykloalkyl, der C₁-C₆-alkylet eventuelt er substituert med halo, CN eller hydroksy; eller R₇ og R₈ sammen med atomet bundet dertil, danner en 5- eller 6-leddet ring, der ringen eventuelt er substituert med halo, hydroksy, CN eller C₁-C₆-alkyl;

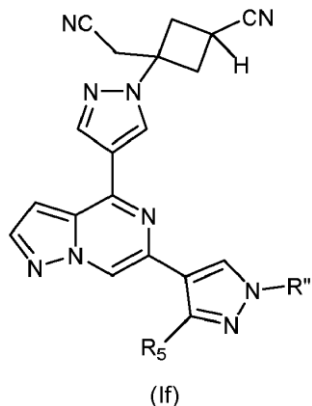
og *n* er 0, 1, 2 eller 3.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvori R₂ er -(CH₂)_n-W, der W er cyano og *n* er 1, 2 eller 3.

11. Forbindelsen ifølge krav 1 som har strukturen (If):

EP3419978

7



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet, hvori:

R" er H, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-; og

5 R₅ er H, amino, C₁-C₆-alkyl eller hydroksy(C₁-C₆-alkyl)-.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori R" er C₁-C₆-alkyl og R₅ er H.

13. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

- 10 (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(cyanometyl)syklobutan-1-karbonitril;
- 2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diacetoneitril;
- 15 2-(((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoksysyklobutyl)acetoneitril;
- 5-(4-(1-(((1s,3r)-1-(cyanometyl)-3-metoksysyklobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- (1s,3s)-3-(cyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroksymetyl)isoksazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril;
- 20 (1r,3r)-3-(cyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril;
- (1s,3s)-3-(cyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril;
- (1r,3r)-3-(cyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril;
- 25

EP3419978

8

2-(((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoksysyklobutyl)acetonitril;

2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril;

5 (1r,3r)-3-cyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-okso-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril (transisomer);

(1r,3r)-3-(cyanometyl)-3-(4-(6-(1-(hydroksymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril; og

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er (1r,3r)-3-(cyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)syklobutan-1-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

20

16. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse som medikament.

25

17. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse i behandling av en sykdom eller tilstand for hvilken en Tyk2-inhibitor er angitt.

30

18. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 17, hvori sykdommen eller tilstanden er en inflammatorisk eller autoimmun tilstand.

EP3419978

- 5 **19.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 17, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra inflammasjon, autoimmun sykdom, systemisk lupus erythematosus, lupusnefritt, diskoid lupus, kutan lupus, lupus i sentralnervesystemet, revmatoid artritt, psoriasisartritt, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, astma, allergisk astma, type I-diabetes, polymyositt, dermatomyositt, type I-interferonopatier inkludert Aicardi-Goutières syndrom og andre mendelske sykdommer med overekspresjon av type I-interferon, multippel sklerose, primær progressiv multippel sklerose, relapserende remitterende multippel sklerose, primær biliær kirrose også kjent som primær biliær kolangitt, primær skleroserende kolangitt, autoimmun hepatitt, ikke-alkoholisk fettleversykdom, ikke-alkoholisk steatohepatitt, psoriasis, dermatomyositt, sklerodermi, atopisk dermatitt, vitiligo, alopecia areata, spondylopati, ankyloserende spondylitt, Alzheimers sykdom og
- 10 nevroinflammasjon.
- 15
- 20 **20.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet i kombinasjon med en annen farmakologisk aktiv forbindelse.
- 25 **21.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptable solvat av sammensetningen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden er inflammatorisk tarmsykdom.
- 30 **22.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden er Crohns sykdom.
- 23.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden er ulcerøs kolitt.

EP3419978

10

24. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden er psoriasis.

- 5 **25.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen eller saltet, for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden er type I-diabetes.