



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3514151 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

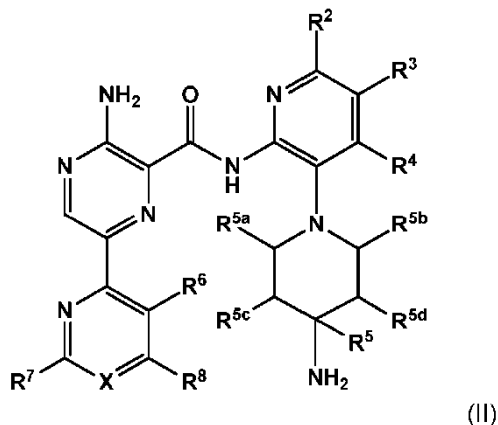
(45)	Translation Published	2025.08.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.04.23
(86)	European Application Nr.	19160124.4
(86)	European Filing Date	2015.08.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.24
(30)	Priority	2014.08.06, US, 201462033679 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
(62)	Divided application	EP3177608, 2015.08.05
(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 488, 0213 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, XP055028701, 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 aksepterbart salt derav, hvor:

5 X er N eller CR;

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

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

R^{5a} og R^{5b} er hver uavhengig av hverandre H, ²H eller C₁₋₃-alkyl, hvor nevnte C₁₋₃-alkyl er valgfritt substituert med F, OH eller C₁₋₃-alkoksy, eller R^{5a} og R^{5b} er forbundet med hverandre for å danne en metylen- eller etylenbrogruppe;

15 R^{5c} og R^{5d} er hver uavhengig av hverandre H, ²H, F, -OH, C₁₋₃-alkoksy eller C₁₋₃-alkyl, hvor nevnte C₁₋₃-alkyl er valgfritt substituert med F, OH eller C₁₋₃-alkoksy, eller R^{5c} og R^{5d} er forbundet med hverandre for å danne en metylen-, etylen- eller -CH₂-O-brogruppe; og

20 R⁶, R⁷ og R⁸ velges hver uavhengig av hverandre blant H, ²H, halo, C₁₋₃-alkyl, 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, hvor nevnte C₁₋₃-alkyl er valgfritt substituert med F, OH, C₁₋₃-alkoksy eller C₁₋₃-haloalkoksy; eller

R⁶ og R⁸ tildanner valgfritt en delvis mettet karbobisyklisk ring eller heterobisyklisk ring med heteroarylringen, hvor nevnte karbobisykliske ring eller heterobisykliske ring er 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
5 3 heteroatomer valgt blant N, O og S,

for anvendelse i behandlingen av en kreft valgt blant melanom, uvealt melanom, lymfom, diffust storcellet B-cellelymfom, ibrutinibresistente krefttyper, papillær kreft, skjoldbruskkjertelkreft, eggstokkreft, tykktarmskreft, bukspyttkjertelkreft, ikke-småcellet lungekreft, hematologiske krefttyper, kronisk myelogen leukemi, akutt
10 lymfoblastisk leukemi og akutt myeloid leukemi hos et subjekt med anerkjent behov for slik behandling.

2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor kreften er ikke-småcellet lungekreft.

15

3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor kreften er uvealt melanom.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, hvor det uveale melanom behandles
20 hos et subjekt som bærer på GNAQ- eller GNA11-mutasjoner.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvor det uveale melanom er en solid kreft.

25 6. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor det uveale melanom er en ondartet tumor.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge et som helst av kravene 2 til 6, som velges blant:

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

- 5 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridine-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;

- 10 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;

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

- 20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etyl)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-klorpyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

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

- 25 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-fluor-4-metoksy)pyridin-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;

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;

- 5 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;

- 10 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;

- 15 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;

- 20 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;

- 25 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;

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;

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

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

10

8. Forbindelse for anvendelse ifølge et som helst av kravene 2 til 6, som velges blant:

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

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

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

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

20

9. Forbindelse for anvendelse ifølge et som helst av kravene 2 til 6, som velges blant:

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

- 25 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid.

10. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, som er
- 5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, som er
- 10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge et som helst av kravene 2 til 6, som velges blant:

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(2-morfolino-5-(trifluormetyl)pyrimidin-4-yl)pyrazin-2-karboksamid;

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

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

3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)pyridin-2-yl)-6-(6-morfolino-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

- 25 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oksa-3-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)pyridin-2-yl)-6-(6-morfolino-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(5,6,7,8-tetrahydrokinazolin-4-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabisyklo[3.2.1]oktan-3-yl)pyridin-2-yl)-6-(6-morfolino-3-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

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

- 5 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3,6-bis(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpipeidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(5-morfolino-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-karboksamid;

- 10 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(2-morfolinopyrimidin-4-yl)pyrazin-2-karboksamid;

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

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

- 15 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluormetoksy)pyridin-2-yl)pyrazin-2-karboksamid; og

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metylpipeidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(5-fluor-2-morfolinopyrimidin-4-yl)pyrazin-2-karboksamid;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

20

13. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12, hvor forbindelsen eller det farmasøytisk aksepterbare salt derav administreres i kombinasjon med i det minste ett ytterligere middel for behandlingen av kreft.

- 25 14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor antikreftmiddelet induserer apoptose og velges blant stråling; kinaseinhibitorer; antisense-molekyler; antistoffer; antiøstrogener; antiandrogener; syklooksxygenase 2-inhibitorer (COX-2-inhibitorer); kjemoterapeutiske legemidler mot kreft; cellulære signalmolekyler;

ceramider og cytokiner; og staurosporin.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor antikreftmiddelet velges blant stråling, en epidermal vekstfaktorreseptor [EGFR]-kinaseinhibitor, en vaskulær
5 vekstfaktorreseptor [VGFR]-kinaseinhibitor, en fibroblastvekstfaktorreseptor [FGFR]-kinaseinhibitor, en blodplateavledet vekstfaktorreseptor [PGFR] I-kinaseinhibitor, en Bcr-Abl-kinaseinhibitor, STI-571, Gleevec, Glivec, Herceptin, Rituxan, raloksifen, tamoksifen, flutamid, bicalutamid, finasterid, aminoglutetamid, ketokonazol, kortikosteroider, Celecoxib, meloksikam, NS-398, ikke-steroide
10 antiinflammatoriske legemidler, irinotekan, CPT-11, fludarabin, dakarbazin, deksametason, mitoksantron, Mylotarg, VP-16, cisplatin, 5-FU, doxorubicin, Taxotere, taksol og staurosporin.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor
15 forbindelsen eller det farmasøytisk aksepterbare salt derav koadministreres med strålebehandling.

17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor antikreftmiddelet er en tyrosinkinaseinhibitor.