



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3527263 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.28
(86)	European Application Nr.	18215671.1
(86)	European Filing Date	2014.05.16
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.21
(30)	Priority	2013.05.17, US, 201361824683 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
(62)	Divided application	EP3231801, 2014.05.16
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	LI, Yun-Long, 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, PA 19317, USA ZHUO, Jincong, 17 Forwood Drive, Garnet Valley, PA 19060, USA QIAN, Ding-Quan, 10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702, USA MEI, Song, 151 Monet Circle, Wilmington, DE 19808, USA CAO, Ganfeng, 10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317, USA PAN, Yongchun, 11 Emsley Drive, Wilmington, DE 19810, USA LI, Qun, 10 Crompton Court, Newark, DE 19702, USA JIA, Zhongjiang, 516 Silver Fox Road, Kennett Square, PA 19348, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

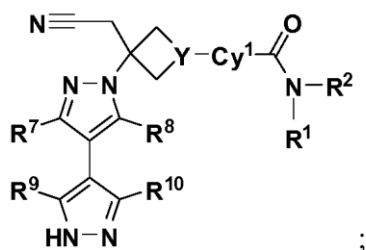
(54) Title **BIPYRAZOLE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/177606

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 av Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av transplantat-avstøtning eller transplantat-mot-verts-sykdom:



I

5

hvor:

Cy¹ er fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller pyridazinyl, hvor hver av disse er eventuelt substituert med 1, 2, 3 eller 4 grupper uavhengig valgt fra R³, R⁴, R⁵ og R⁶;

10 Y er N eller CH;

R¹ er C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C₃₋₇ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, 4-7-leddet heterocykloalkyl, 4-7-leddet heterocykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, fenyl, fenyl-C₁₋₃ alkyl, 5-6-leddet heteroaryl eller 5-6-leddet heteroaryl-C₁₋₃ alkyl, hvorav hver er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra fluor, klor, C₁₋₃ alkyl, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl), -N(C₁₋₃ alkyl)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alkyl)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alkyl), -S(=O)₂(C₁₋₃ alkyl), -S(=O)₂(C₃₋₆ cykloalkyl), -C(=O)(C₃₋₆ cykloalkyl) og -C(=O)(C₁₋₃ alkyl);

20 R² er H eller C₁₋₃ alkyl; hvor nevnte C₁₋₃ alkyl er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl) og -N(C₁₋₃ alkyl)₂ eller

R¹ og R² danner, sammen med nitrogenomet til hvilket de er bundet, en 4-, 5- eller 6-leddet heterocykloalkylring som er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl), -N(C₁₋₃ alkyl)₂, -CH₂CN og -CH₂OH;

25 R³ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ fluoralkyl, -O(C₁₋₃ alkyl) eller -O(C₁₋₃ fluoralkyl);

R⁴ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ fluoralkyl, -O(C₁₋₃ alkyl) eller -OC(C₁₋₃ fluoralkyl);

30 R⁵ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ fluoralkyl, -O(C₁₋₃ alkyl) eller -OC(C₁₋₃ fluoralkyl);

R^6 er H, F, Cl, -CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} fluoralkyl, -O(C_{1-3} alkyl) eller -OC(C_{1-3} fluoralkyl);

R^7 er H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} eller -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, hvor nevnte C_{1-3} alkyl er eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, Cl, -CN, -CF₃, CHF₂, -NH₂, -NH(CH₃), OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ og -OCH₂F;

R^8 er H, F, Cl, C_{1-3} alkyl eller C_{1-3} haloalkyl;

R^9 er H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} alkyl) eller -N(C_{1-3} alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} alkyl er eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CHF₂, -NH₂ og OH;

R^{10} er H, F, Cl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-3} alkyl) eller -N(C_{1-3} alkyl)₂, hvor nevnte C_{1-3} alkyl er eventuelt substitueret med 1, 2, eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH;

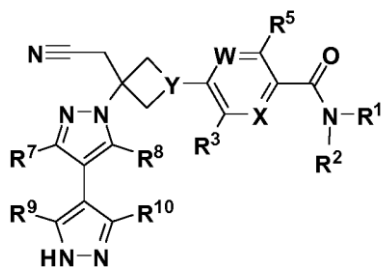
R^{17} er C_{1-6} alkyl, fenyl eller 5-6-leddet heteroaryl, hvorav hver er eventuelt substitueret med 1, 2, 3 eller 4 uafhængig valgte R²⁷-substituenten;

R^{17a} er H eller C_{1-3} alkyl;

R^{17b} er C_{1-3} alkyl eventuelt substitueret med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃ og -OCF₃, -OCHF₂ og -OCH₂F og

hver R²⁷ er uafhængig valgt fra halogen, -OH, NO₂, -CN, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, cyano- C_{1-3} alkyl, HO- C_{1-3} alkyl, CF₃- C_{1-3} hydroksyalkyl, C_{1-3} alkoksy- C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-3} alkoksy, C_{1-3} haloalkoksy, H₂N-, (C_{1-3} alkyl)NH-, (C_{1-3} alkyl)₂N-, HS-, C_{1-3} alkyl-S-, C_{1-3} alkyl-S(=O)-, C_{1-3} alkyl-S(=O)₂-, karbamyl, C_{1-3} alkylkarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)karbamyl, karboksy, C_{1-3} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkoksy-C(=O)-, C_{1-3} alkyl-C(=O)O-, C_{1-3} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-3} alkyl-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C_{1-3} alkyl-NH-S(=O)₂, (C_{1-3} alkyl)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C_{1-3} alkyl-NHS(=O)₂NH-, (C_{1-3} alkyl)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C_{1-3} alkyl-NHC(=O)NH- og (C_{1-3} alkyl)₂N-C(=O)NH-.

2. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av Formel I er en forbindelse av Formel Ia:



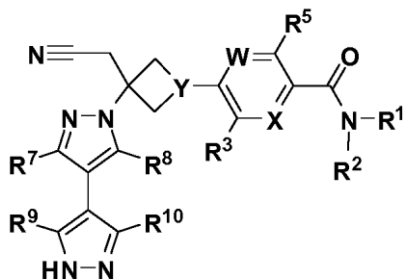
Ia

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

X er N eller CR⁴ og

W er N eller CR⁶.

3. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen av
5 Formel I er en forbindelse av Formel Ia:



Ia

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

X er N eller CR⁴;

W er N eller CR⁶;

10 Y er N eller CH;

R¹ er C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, 4-6-leddet heterocykloalkyl eller 4-6-leddet heterocykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, hvorav hver er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, C₁₋₃ alkyl, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl), -
15 NH(C₁₋₃ alkyl), -N(C₁₋₃ alkyl)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alkyl)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alkyl), -S(=O)₂(C₁₋₃ alkyl), -S(=O)₂(C₃₋₆ cykloalkyl), -C(=O)(C₃₋₆ cykloalkyl og -C(=O)(C₁₋₃ alkyl);

R² er H eller C₁₋₃ alkyl, hvor C₁₋₃ alkyl er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, klor, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, -CF₃, -
20 CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl) og -N(C₁₋₃ alkyl)₂ eller

R¹ og R² danner, sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, en 4-, 5- eller 6-leddet heterocykloalkyl-ring som er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, -OH, -O(C₁₋₃ alkyl), -CN, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl), -N(C₁₋₃ alkyl)₂ og -CH₂CN;

25 R³ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl, -OCF₃, -CF₃ eller -O(C₁₋₃ alkyl);

R⁴ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl eller -O(C₁₋₃ alkyl);

R⁵ er H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alkyl eller -O(C₁₋₃ alkyl);

R⁶ er H, F, Cl, -CN eller C₁₋₃ alkyl;

R⁷ er H, F, Cl, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, -NR^{17a}R^{17b}, -NHC(=O)R^{17b}, -
30 C(=O)MR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} eller -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, hvor nevnte C₁₋₃ alkyl er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂,

CH₂F og OH;

R⁸ er H, F, Cl, C₁₋₃ alkyl eller C₁₋₃ haloalkyl;

R⁹ er H, F, Cl, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alkyl) eller -N(C₁₋₃ alkyl)₂ hvor nevnte C₁₋₃ alkyl er eventuelt substituert med 1, 2, eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂ og OH;

R¹⁰ er H, F, Cl, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, cyklopropyl, -CN, -NH₂, NH(C₁₋₃ alkyl) eller -N(C₁₋₃ alkyl)₂ hvor nevnte C₁₋₃ alkyl er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, CF₃, -CHF₂, CH₂F, NH₂ og OH;

R¹⁷ er C₁₋₆ alkyl, fenyl eller 5-6-leddet heteroaryl, hvorav hver er eventuelt substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituenten uavhengig valgt fra R²⁷;

R^{17a} er H eller C₁₋₃ alkyl;

R^{17b} er C₁₋₃ alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra F, klor, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ og OH og

hver R²⁷ er uavhengig valgt fra halogen, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₁₋₃ haloalkyl, cyano-C₁₋₃ alkyl, HO-C₁₋₃ alkyl, CF₃-C₁₋₃ hydroksyalkyl, C₁₋₃ alkoksy-C₁₋₃ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C₁₋₃ alkoksy, C₁₋₃ haloalkoksy, H₂N-, (C₁₋₃ alkyl)NH-, (C₁₋₃ alkyl)₂N-, HS-, C₁₋₃ alkyl-S-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂-, karbamyl, C₁₋₃ alkylkarbamyl, di(C₁₋₃ alkyl)karbamyl, karboksy, C₁₋₃ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkoksy-C(=O)-, C₁₋₃ alkyl-C(=O)O-, C₁₋₃ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₃ alkyl-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃ alkyl-NH-S(=O)₂, (C₁₋₃ alkyl)₂N-S(=O)₂, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃ alkyl-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃ alkyl)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃ alkyl-NHC(=O)NH- og (C₁₋₃ alkyl)₂N-C(=O)NH-.

4. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 3, hvor:

R¹ er C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl eller C₃₋₆ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, hvor nevnte C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl og C₃₋₆ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl hver er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, -CF₃ og metyl;

R² er H eller metyl;

R³ er H, F eller Cl;

R⁴ er H eller F;

R⁵ er H eller F;

R⁶ er H eller F;

R⁷ er H, metyl, etyl eller HO-CH₂-;

R⁸ er H eller metyl;

R⁹ er H, metyl eller etyl og

R¹⁰ er H, metyl, etyl eller HO-CH₂-.

5. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvor:

- a) Y er N eller
- b) Y er CH.

6. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2
5 til 5, hvor:

- a) X er N eller
- b) X er CR⁴ eller
- c) X er CR⁴ og R⁴ er H eller F.

10 7. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2
til 6, hvor:

- a) W er N eller
- b) W er CR⁶ eller
- c) W er CR⁶ og R⁶ er H, F eller Cl eller
- 15 d) W er CR⁶ og R⁶ er H eller F eller
- e) W er CR⁶ og R⁶ er H.

8. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2
til 7, hvor R³ er H eller F.

20

9. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2
til 8, hvor R⁵ er H eller F.

10. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1
25 til 9, hvor:

- a) R² er H eller metyl eller
- b) R² er H.

11. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1
30 til 10, hvor:

a) R¹ er C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl eller C₃₋₆ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, hvor nevnte C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl og C₃₋₆ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl hver er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, -CF₃ og metyl eller

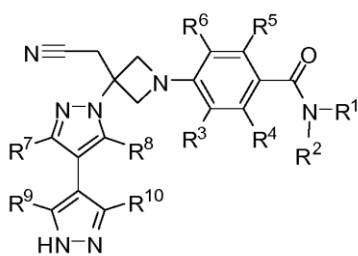
35 b) R¹ er isopropyl, etyl, 1-metylpropyl, 2,2,2-trifluor-1-metyletyl, 1-cyklopropyletyl, cyklopropyl, 1-trifluormetylcyklopropyl, 1-cyklopropyl-2,2,2-trifluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl eller 2,2-difluoretyl eller

c) R¹ er isopropyl, etyl, 1-metylpropyl eller 2,2,2-trifluor-1-metyletyl.

12. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor R^7 er H, metyl, etyl eller $HO-CH_2-$.

13. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og 6 til 12, hvor forbindelsen av Formel I er:

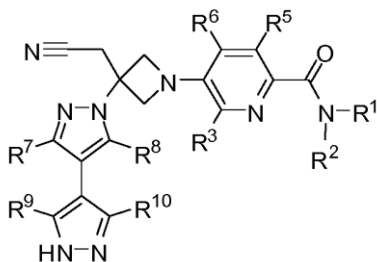
a) en forbindelse av Formel II:



II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller

b) forbindelse av Formel III:

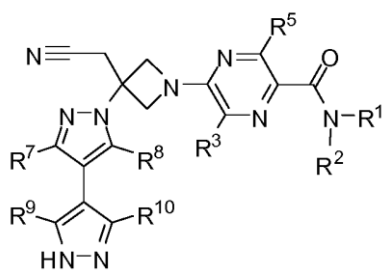


III

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller

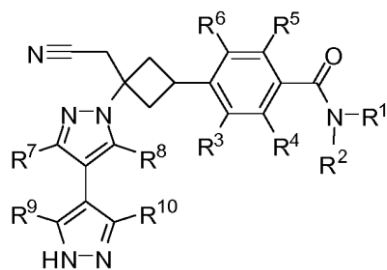
c) en forbindelse av Formel IV:



IV

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller

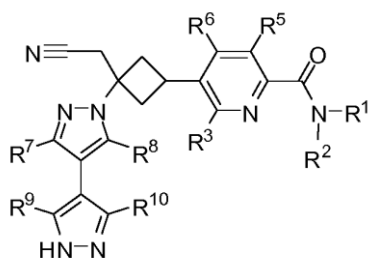
15 d) en forbindelse av Formel IIa:



IIa

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller

e) forbindelse av Formel IIIa:

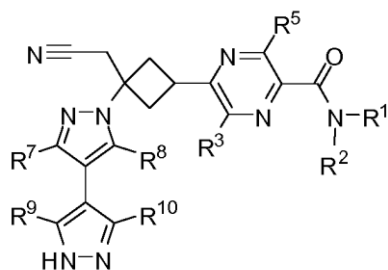


IIIa

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller

f) en forbindelse av Formel IVa:



IVa

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 10 14. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra:

5-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H, 1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

- 15 5-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H, 1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H, 1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylbenzamid;

4-[3-(cyanometyl)-3-(3'-metyl-1H, 1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]vbenzamid;

4-[3-(1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)-3-(cyanometyl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

5-[3-(cyanometyl)-3-(3,3'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

5 4-[3-(cyanometyl-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

5-[3-(cyanometyl-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

10 5-[3-(cyanometyl-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

5-[3-(cyanometyl-3-(3-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)-N-isopropylpyrazin-2-karboksamid;

5-[3-(cyanometyl-3-(3'-etyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]pyrazin-2-karboksamid;

15 4-{3-(cyanometyl)-3-[3'-(hydroksymetyl)-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid;

4-{3-(cyanometyl)-3-[3-(hydroksymetyl)-3'-metyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

15. Forbindelse eller salt for anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er 4-[3-(cyanometyl)-3-(3',5'-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-2,5-difluor-N-[(1S)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]benzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.