



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3536685 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 217/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.02.16
(86)	European Application Nr.	19157789.9
(86)	European Filing Date	2015.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.09.11
(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
(62)	Divided application	EP3126330, 2015.03.26
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	ANDERSON, David Randolph, 32 Fawn Run, Salem, CT 06420, USA BUNNAGE, Mark Edward, 39 Southfield Circle, Concord, MA 01742, USA CURRAN, Kevin Joseph, 18 Grouser Road, Somerset, NJ 08873, USA DEHNHARDT, Christoph Martin, 1803-4400 Buchanan Street, Burnaby, British Columbia V5C 0E3, Canada GAVRIN, Lori Krim, 306 Clairemont Road, Villanova, PA 19085, USA GOLDBERG, Joel Adam, 2116 Short Street, New Orleans, LA 70118, USA HAN, Seungil, 286 Deerfield Ridge Drive, Mystic, CT 06355, USA HEPWORTH, David, 282 Sudbury Road, Concord, MA 01742, USA

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

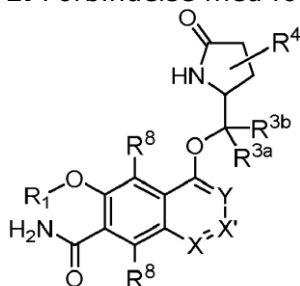
(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

-
- (54) Title **BICYCLIC-FUSED HETEROARYL OR ARYL COMPOUNDS AND THEIR USE AS IRAK4 INHIBITORS**
- (56) References
 Cited: WO-A1-97/31006
 US-A- 3 673 238
 WO-A1-01/04102
 EP-A1- 1 724 268
 EP-A2- 0 347 932
 EP-A1- 1 777 218
 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)
 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
 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 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

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/>

EP3536685

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formel III,**

III

5 hvori

X og X' hver uavhengig er CR⁸ eller N; Y uavhengig er N eller CR⁸; forutsatt at minst én av X, X' eller Y ikke er N;

10 R¹ er C₆-C₆alkyl eller C₃-C₆sykloalkyl, hvori alkylet eller sykloalkylet eventuelt er substituert med deuterium, halogen, OH, cyano, C₁-C₃alkyl, C₃-C₆sykloalkyl, C₁-C₆alkoksy eller C₁-C₆alkyltiolyl;

R^{3a} og R^{3b} hver uavhengig er hydrogen eller C₁-C₃alkyl;

15 R⁴ for hver forekomst (én, to, tre, fire eller fem) uavhengig og eventuelt er halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, -OR⁵, -(CR^{3a}R^{3b})_n-(3- til 6-leddet sykloalkyl), -(CR^{3a}R^{3b})_n-(4- til 6-leddet heterosykloalkyl) hvori alkylet, sykloalkylet eller heterosykloalkylet hvert eventuelt og uavhengig er substituert med ett til fem deuterium, halogen, OH, CN, -C(O)(CH₂)_tCN eller -C₁-C₆alkoksy; -NR^{11a}R^{11b}; to R⁴ sett sammen med de respektive karbonene til hvilke hvert er bundet danner et syklopropyl, syklobutyl eller syklopentyl, hvori syklopropylet, syklobutylet eller syklopentylet eventuelt er substituert med ett til tre F, Cl, OH, metyl, etyl, propyl, C₁-C₃fluoralkyl, C₁-C₃difluoralkyl, C₁-C₃trifluoralkyl, C₁-C₃hydroksyalkyl, metoksy eller etoksy;

R⁵ er hydrogen eller C₁-C₆alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med fluor;

20 R⁸ uavhengig er hydrogen, halogen, cyano, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₆alkyl, 5- til 6-leddet heteroaryl eller aryl, hvori alkylet eller heteroarylet eller arylet eventuelt er substituert med ett, to eller tre halogen, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₃alkyl eller okso;

25 R⁸ er hydrogen, deuterium, halogen eller cyano;

EP3536685

2

R^{11a} og R^{11b} hver uavhengig er hydrogen eller C₁-C₆alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med OH;

n uavhengig er 0 eller 1; og

t er 1, 2 eller 3;

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Y er N; X og X' er CR⁸; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

10

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X og X' hver er CR⁸, og Y er CR^{8'}; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

15

4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X og Y er N, og X' er CR⁸; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X er N, X' er CR⁸, og Y er CR^{8'}; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

20

6. Forbindelsen ifølge krav 1, 2, 3, 4 eller 5, hvori R¹ er C₁-C₃alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med ett til tre deuterium, F, Cl eller C₁-C₃alkoksy; og R^{3a} og R^{3b} hver uavhengig er hydrogen eller metyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

25

7. Forbindelsen ifølge krav 6, hvori R⁴ for hver forekomst uavhengig og eventuelt er F; Cl; OH; eller C₁-C₃alkyl, eventuelt substituert med ett til fem deuterium, Cl, F, OH, C₁-C₃alkyl, eller C₁-C₃alkoksy; eller to R⁴ sett sammen med karbonene til hvilke de er bundet danner et syklopropyl, syklobutyl eller syklopentyl, hvori syklopropylet, syklobutylet eller syklopentylet eventuelt er substituert med ett til tre Cl, F, OH, metyl, etyl, propyl, C₁-C₃fluoralkyl, C₁-C₃difluoralkyl, C₁-C₃trifluoralkyl, C₁-C₃hydroksyalkyl, metoksy eller etoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

30

EP3536685

3

5 **8.** Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R¹ er metyl, etyl, propyl eller isopropyl, hvori hver av R¹-enhetene eventuelt er substituert med deuterium, fluor eller metoksy; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

10 **9.** Forbindelsen ifølge krav 8, hvori hver R⁴ uavhengig og eventuelt er valgt fra fluor, OH, metyl, etyl, propyl, hvori metylet, etylet eller propylet eventuelt er substituert med ett, to eller tre fluor, OH eller metoksy; eller to R⁴ sett sammen med karbonene til hvilke de er bundet danner et syklopropyl, syklobutyl eller syklopentyl, hvori syklopropylet, syklobutylet eller syklopentylet eventuelt er substituert med ett til tre Cl, F, OH, metyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, etyl, metoksymetyl, propyl, C₁-C₃fluoralkyl, C₁-C₃difluoralkyl, C₁-C₃trifluoralkyl, C₁-C₃hydroksyalkyl, metoksy eller etoksy; og

15 R⁸ uavhengig er hydrogen, halogen eller C₁-C₆alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med fluor; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

20 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:
 5-{{[(2S)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-3-(propan-2-yloksy)naftalen-2-karboksamid;
 1-{{[(2S)-4,4-difluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
 25 1-{{[(2S,4S)-4-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
 1-{{[(2S,4S)-4-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
 30 1-{{[(2S,4S)-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
 1-{{[(2S)-4,4-difluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;

EP3536685

4

- 1-{{[(2S,4S)-5-okso-4-(2,2,2-trifluoretyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4R)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 5 3-metoksy-5-{{[(2S)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}naftalen-2-karboksamid;
- 1-{{[(2S,4S)-4-fluor-4-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S)-4,4-difluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 10 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4R)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 15 5-{{[(2S,4S)-4-fluor-4-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-3-metoksynaftalen-2-karboksamid;
- 1-{{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-fluor-3-hidroksy-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 20 1-{{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-difluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 5-{{[(2S,4R)-4-fluor-4-(hidroksymetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-3-metoksynaftalen-2-karboksamid;
- 7-metoksy-1-{{[(2S,3R)-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}isokinolin-6-karboksamid;
- 25 1-{{[(2S,4S)-4-fluor-4-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 3-metoksy-5-{{[(2S,3R)-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}naftalen-2-karboksamid;
- 30 5-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-3-metoksynaftalen-2-karboksamid;
- 8-fluor-5-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-3-metoksynaftalen-2-karboksamid;

EP3536685

5

- 5-{{(2S,4R)-4-fluor-5-okso-4-(2,2,2-trifluoretyl)pyrrolidin-2-yl}metoksy}-3-metoksynaftalen-2-karboksamid;
- 1-{{(2S,3S)-3-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 5 1-{{(2S,3R)-3-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 4-{{(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-6-metoksykinolin-7-karboksamid;
- 1-{{(2S,3S)-3-etenyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 10 1-{{(2S,4S)-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{(2S,4S)-4-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 15 4-{{(2S,4S)-4-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-6-metoksykinolin-7-karboksamid;
- 4-{{(2S,4S)-4-fluor-4-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-6-(propan-2-yloksy)kinolin-7-karboksamid;
- 7-etoksy-1-{{(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}isokinolin-6-karboksamid;
- 20 7-etoksy-1-{{(2S,4S)-4-fluor-4-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}isokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{(2S,3S)-3-syklopropyl-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 25 7-metoksy-1-{{(2S,3R)-5-okso-3-propylpyrrolidin-2-yl}metoksy}isokinolin-6-karboksamid;
- 4-{{(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-6-metoksykinolin-7-karboksamid;
- 1-{{(2S,3S,4R)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 30 1-{{(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-[(trideuterium)metyloksy]isokinolin-6-karboksamid;

EP3536685

6

- 4-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-6-
metoksykinazolin-7-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-metoksy-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 5 1-{{[(2S,3S,4S)-3-(pentadeuterium)etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-
7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-difluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 10 1-{{[(2S,3R,4R)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3R)-4,4-difluor-3-(metoksymetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3R,4S)-4-fluor-3-(metoksymetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 15 7-metoksy-1-{{[(2S,3S,4R)-4-metoksy-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-
yl]metoksy}}isokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3R,4R)-4-fluor-3-(metoksymetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-hidroksy-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
20 metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S)-3-(2-fluoretyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-7-(propan-2-
yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 25 7-etoksy-1-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-
yl]metoksy}}isokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-4-fluor-7-
metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-8-fluor-7-
30 metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3R)-3-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}}-4-fluor-7-metoksyisokinolin-
6-karboksamid;

EP3536685

7

- 1-{{[(2S,3R)-3-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-8-fluor-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3R)-3-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 5 1-{{[(2S,3R,4S)-4-fluor-3-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-3-syklopropyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 10 1-{{[(2S,3S,4R)-3-syklopropyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-(2-fluoretyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{{[(2S)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 15 4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{{[(2S)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{{[(2S)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-(propan-2-yloksy)isokinolin-6-karboksamid;
- 20 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-okso(3,4-bisdeuterium)pyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 4-{{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-6-metoksykinolin-7-karboksamid; og
- 1-{{[(2S,3R,4R)-4-fluor-3-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid;
- 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

- 11.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandling av et pattedyr, inkludert et menneske, som har en sykdom eller lidelse valgt fra gruppen bestående av autoimmune sykdommer; inflammatoriske sykdommer; autoinflammatoriske lidelser; smertelidelser; respiratoriske, luftveis- og lungelidelser; gastrointestinale (GI) lidelser; allergiske sykdommer; infeksjonsbaserte sykdommer; traume- og vevsskadebaserte lidelser; fibrotiske
- 30

EP3536685

8

sykdommer; sykdommer forårsaket av overaktivitet i IL1-signalveier; oftalmiske/okulære sykdommer; ledd-, muskel- og benlidelser; hud-/dermatologiske sykdommer; nyresykdommer; genetiske sykdommer; hematopoietiske sykdommer; leversykdommer; orale sykdommer; metabolske sykdommer, inkludert diabetes (f.eks. type II) og komplikasjoner derav; proliferative sykdommer; kardiovaskulær lidelser; vaskulære lidelser; nevroinflammatoriske lidelser; nevrodegenerative lidelser; kreft; sepsis; lungeinflammasjon og- skade; og lungehypertensjon.

5

10

12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen er systemisk lupus erthematosus (SLE), lupusnefritt, revmatoid artritt, psoriasis, atopisk dermatitt, gikt, kryopyrinassosiert periodisk syndrom (CAPS), diffust stort B-cellelymfom (DLBCL), kronisk nyresykdom eller akutt nyreskade, kronisk obstruktiv lungelidelse (COPD), astma eller bronkospasmer.

15

13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav, 12 hvori sykdommen eller lidelsen er systemisk lupus erthematosus (SLE), lupusnefritt, revmatoid artritt, psoriasis eller atopisk dermatitt.

20

14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen er hidradentis suppurativa.

25

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet og en farmasøytisk akseptabel vehikkel, tynner eller bærer.

30

16. Farmasøytisk kombinasjon omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en sammensetning omfattende:

en første forbindelse, der den første forbindelsen er en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet;

EP3536685

9

en andre forbindelse, der den andre forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av et kortikosteroid, hydroksyklorokin, syklofosamid, azatioprin, mykofenolatmofetil, metotreksat, januskinaseinhibitor, statin, kalsipotrien, angiotensinomdannende enzyminhibitor og angiogenreseptorblokker; og
5 en eventuell farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller tynnere.

17. Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 16, hvori den andre forbindelsen er en januskinaseinhibitor.

10 **18.** Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 17, 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.

15 **19.** Den farmasøytiske kombinasjonen ifølge krav 18, hvori januskinaseinhibitoren er tofacitinib.

20. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-(2-fluoretyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et
20 farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

21. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{[(2S,3R)-3-etyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et farmasøytisk
25 akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

22. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluor-3-metyl-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

30 **23.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{[(2S,3R,4S)-4-fluor-3-(fluormetyl)-5-oksopyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

EP3536685

10

24. Forbindelsen ifølge krav 1, som er 4-{{(2S,3S,4S)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-6-metoksykinazolin-7-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

5 **25.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{(2S,3S,4R)-3-etyl-4-fluor-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

10 **26.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 1-{{(2R,3R,4S)-3-etyl-4-fluor-3-hydroksey-5-oksopyrrolidin-2-yl}metoksy}-7-metoksyisokinolin-6-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en tautomer av forbindelsen eller saltet.

27. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller 20 til 26, for anvendelse som medikament.