



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3592742 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.10.18

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.05.19

(86) European Application Nr. 18711796.5

(86) European Filing Date 2018.03.08

(87) The European Application's Publication Date 2020.01.15

(30) Priority 2017.03.09, US, 201762469073 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

(73) Proprietor Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA

(72) Inventor FATHEREE, Paul R., 921 Minnesota Street, San Francisco, California 94107, USA
BRANDT, Gary E.L., 2160 Buena Vista Avenue, Alameda, California 94501, USA
SMITH, Cameron, 4256 Shelter Creek Lane, San Bruno, California 94066, USA
SULLIVAN, Steven D.E., 1417 17th Avenue, San Francisco, California 94122, USA
VAN ORDEN, Lori Jean, 362 ParkStreet, San Francisco, California 94110, USA
KLEINSCHKEK, Melanie A., 30 Elizabeth Street, San Francisco, California 94110, USA
CRATER, Glenn D., 7108 Rippling Stone Lane, Raleigh, North Carolina 27612, USA

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

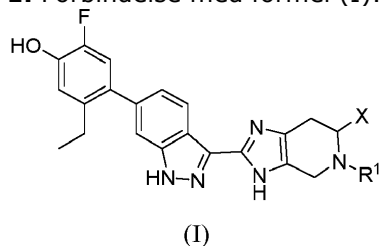
(54) Title **JAK INHIBITORS CONTAINING A 4-MEMBERED HETEROCYCLIC AMIDE**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/014567
PETER JONES ET AL: "Design and Synthesis of a Pan-Janus Kinase Inhibitor Clinical Candidate (PF-06263276) Suitable for Inhaled and Topical Delivery for the Treatment of Inflammatory Diseases of the Lungs and Skin", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 2, 4 January 2017 (2017-01-04), pages 767-786, XP055468539, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01634

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/>

EP3592742

1

Patentkrav**1.** Forbindelse med formel (I):

5 hvori:

R^1 er valgt fra hydrogen, C_{1-3} alkyl og C_{3-6} sykloalkyl, og X er $-C(O)R^2$, hvori

R^2 er $-NR^{13}R^{14}$, hvori

R^{13} og R^{14} er tatt sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet, danner et

4-leddet heterosyklyl, hvori heteroarylet eventuelt er substituert med $-NR^5R^6$ og

10 R^7 ,

R^5 og R^6 er uavhengig C_{1-3} alkyl eller R^5 og R^6 tatt sammen med nitrogenatomet

til hvilket de er festet, danner et 5- eller 6-leddet heterosyklyl som eventuelt inkluderer et oksygenatom,

R^7 er C_{1-3} alkyl, eventuelt substituert med et 5- eller 6-leddet heterosyklyl

15 inneholdende ett nitrogenatom

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R^1 er hydrogen eller C_{1-3} alkyl.

20

3. Forbindelsen ifølge krav 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R^{13} og R^{14} tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, danner et 4-leddet

heterosyklyl, hvori heterosyklylet eventuelt er substituert med $-NR^5R^6$ og R^7 eller

R^5 og R^6 er uavhengig C_{1-3} alkyl eller R^5 og R^6 tatt sammen med nitrogenatomet

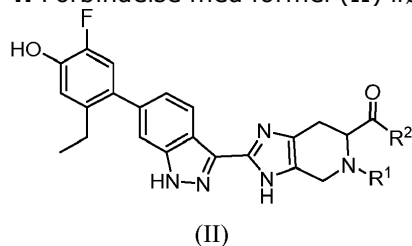
25 til hvilket de er festet, danner et 5- eller 6-leddet heterosyklyl, og

R^7 er C_{1-3} -alkyl eventuelt substituert med pyrrolidinyl.

EP3592742

2

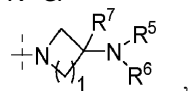
4. Forbindelse med formel (II) ifølge krav 1:



hvor:

R¹ er C₁₋₃alkyl;

5 R² er



hvor:

R⁵ og R⁶ er uafhængig C₁₋₃alkyl eller R⁵ og R⁶ tatt sammen danner -(CH₂)₄₋₅,

10 R⁷ er hydrogen eller C₁₋₃alkyl

5. Forbindelsen ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁵ og R⁶ er C₁₋₃alkyl.

15 **6.** Forbindelsen ifølge krav 4, hvor forbindelsen er (S)-(3-(dimetylamino)-3-metylazetidin-1-yl)(5-etyl-2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[5,4-c]pyridin-6-yl)metanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **7.** Forbindelsen ifølge krav 4, hvor forbindelsen er (S)-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)(5-etyl-2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-1H-indazol-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[5,4-c]pyridin-6-yl)metanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **8.** Forbindelsen ifølge krav 4, hvor forbindelsen er valgt fra:
(S)-(3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)(2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-1H-indazol-3-yl)-5-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)metanon,

EP3592742

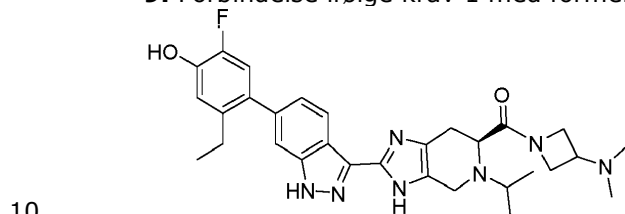
3

(S)-(3-(dimethylamino)azetid-1-yl)(2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-1H-indazol-3-yl)-5-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)metanon,

5 (S)-(3-(dimethylamino)-3-metylazetid-1-yl)(2-(6-(2-etyl-5-fluor-4-hydroksyfenyl)-1H-indazol-3-yl)-5-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)metanon

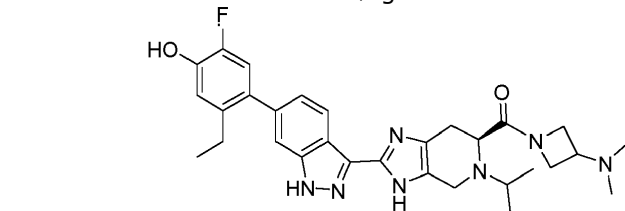
og farmasøytisk akseptable salter deriv.

9. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen



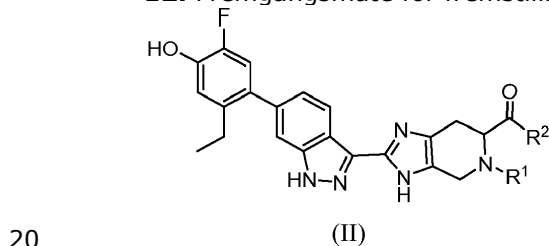
eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

10. Forbindelse ifølge krav 1 med formelen



11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

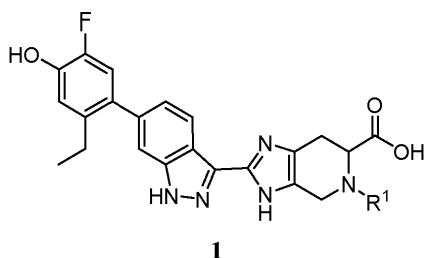
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (II):



hvor R^1 og R^2 er som definert i krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, der fremgangsmåten omfatter å reagere en forbindelse med formel 1:

EP3592742

4



med en forbindelse med formel 2:



5

for å tilveiebringe en forbindelse med formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandlingen av en respirasjonssykdom hos et pattedyr.

15 **14.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 13, hvori respirasjonssykdommen er astma, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom, cystisk fibrose, pneumonitt, idiopatisk pulmonal fibrose, akutt lungeskade, akutt respiratorisk distressyndrom, bronkitt, emfysem, bronkiolitt obliterans eller sarkoidose.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 13, hvori respirasjonssykdommen er astma.

20 **16.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 13, hvori respirasjonssykdommen er en eosinofil sykdom, en helmintisk infeksjon, pulmonal arteriell hypertensjon, lymfangioleiomyomatose, bronkiektasi, en infiltrerende pulmonal sykdom, legemiddelindusert pneumonitt, soppindusert pneumonitt, allergisk bronkopulmonal aspergillose, hypersensitivitetspneumonitt, eosinofil
25 granulomatose med polyangiitt, idiopatisk akutt eosinofil pneumoni, idiopatisk kronisk eosinofil pneumoni, hypereosinofilt syndrom, Löfflers syndrom, bronkiolitt obliteransorganiserende pneumoni, lunge-graft-mot-vert-sykdom eller immunkontrollpunktinhibitor-indusert pneumonitt.

EP3592742

5

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandlingen av lungetransplantatavstøting hos et pattedyr.

5 **18.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 17, hvori lungetransplantatavstøtingen er primær graftdysfunksjon, organiserende pneumoni, akutt avstøtning, lymfocyttisk bronkiolitt eller kronisk lungeallograftdysfunksjon.

10 **19.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 17, hvori lungetransplantatavstøtingen er akutt lungetransplantatavstøting.

20. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 17, hvori lungetransplantatavstøtingen er kronisk lungeallograftdysfunksjon.

15 **21.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 17, hvori lungetransplantatavstøtingen er bronkiolitt obliterans, restriktiv kronisk lungeallograftdysfunksjon eller nøytrofil allograftdysfunksjon.