



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2326621 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 209/70 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

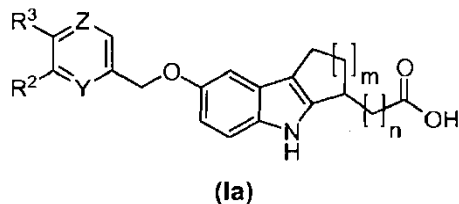
(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.08
(86)	European Application Nr.	09788983.6
(86)	European Filing Date	2009.07.22
(87)	The European Application's Publication Date	2011.06.01
(30)	Priority	2008.07.23, US, 135672 P 2009.03.06, US, 209374 P
(84)	Designated Contracting States	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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States	AL BA RS
(73)	Proprietor	Arena Pharmaceuticals, Inc., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, US-USA
(72)	Inventor	JONES, Robert M., 10937 Corte luz del Sol, San DiegoCalifornia 92130, US-USA BUZARD, Daniel J., 14494 Janal Way, San DiegoCalifornia 92129, US-USA HAN, Sangdon, 9953 Fieldthorn Street, San DiegoCalifornia 92127, US-USA KIM, Sun Hee, 8936 Revelstoke Way, San DiegoCalifornia 92126, US-USA LEHMANN, Juerg, 9840 La Tortola Ct., San DiegoCalifornia 92129, US-USA ULLMAN, Brett, 3046 40th Street, San DiegoCalifornia 92105, US-USA MOODY, Jeanne V., 5264 Bloch Street, San DiegoCalifornia 92122, US-USA ZHU, Xiuwen, 11367 Black Colt Lane, San DiegoCalifornia 92130, US-USA STIRN, Scott, 14710 Carmel Ridge Road, San DiegoCalifornia 92128, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED 1,2,3,4- TETRAHYDROCYCLOPENTA[b]INDOL-3-YL) ACETIC ACID DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY DISORDERS
(56)	References Cited:	EP-A- 0 468 785 WO-A-91/06537 WO-A-2006/034337 WO-A-2009/078983 GB-A- 1 436 893 US-A- 5 830 911 STURINO CLAUDIO F ET AL: "Discovery of a potent and selective prostaglandin D2 receptor antagonist, [(3R)-4-(4-chloro-benzyl)-7-fluoro-5-(meth ylsulfonyl)-1,2 ,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]-ac etic acid (MK-0524)." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 22 FEB 2007, vol. 50, no. 4, 22 February 2007 (2007-02-22), pages 794-806, XP002551629 ISSN: 0022-2623

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 valgt fra forbindelser med formel (Ia) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

m er 1;

n er 1 eller 2;

Y er N eller CR¹;

Z er N eller CR⁴;

R³ er C₃-C₇-sykloalkyl; og

R¹, R² og R⁴ hver uavhengig er valgt fra H, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkyltio, karboksamid, cyano, C₃-C₇-sykloalkoksy, C₃-C₇-sykloalkyl, C₁-C₆-haloalkoksy, C₁-C₆-haloalkyl, halogen, heteroaryl og heterosyklyl, hvori C₁-C₆-alkylet og C₁-C₆-alkoksyen hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra C₃-C₇-sykloalkyl og halogen.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori n er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori Y er CR¹.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvori R¹ er H eller C₁-C₆-haloalkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 3, hvori R¹ er H eller trifluormetyl.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R² er valgt fra H, cyano, C₁-C₆-haloalkoksy og C₁-C₆-haloalkyl.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R² er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R³ er valgt fra syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl og syklopropyl.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R^3 er syklopentyl.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori Z er CR^4 .

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^4 er valgt fra H, cyano, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_1 - C_6 -haloalkyl.

12. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R^4 er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl.

13. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R^1 , R^2 og R^4 hver uavhengig er valgt fra H, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylamino, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkyltio, karboksamid, cyano, C_3 - C_7 -sykloalkoksy, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoksy, C_1 - C_6 -haloalkyl, halogen, heteroaryl og heterosyklyl, hvori C_1 - C_6 -alkylet og C_1 - C_6 -alkoksyen hver eventuelt er substituert med én C_3 - C_7 -sykloalkylgruppe.

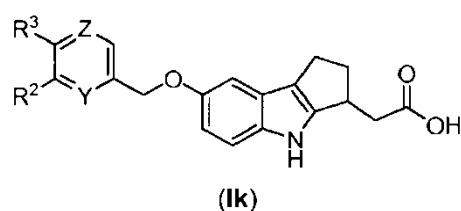
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 13, hvori R^3 er valgt fra syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl og syklopropyl.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 13, hvori R^3 er syklopentyl.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 13, 14 og 15, hvori R^4 er valgt fra H, cyano og C_1 - C_6 -haloalkyl.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 13, 14 og 15, hvori R^4 er valgt fra H, cyano og trifluormetyl.

18. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Ik), og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

Y er N eller CR¹;

Z er N eller CR⁴;

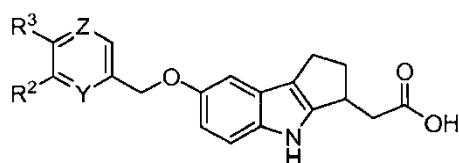
R¹ er H eller C₁-C₆-haloalkyl;

R² er valgt fra H, cyano, C₁-C₆-haloalkoksy og C₁-C₆-haloalkyl;

5 R³ er C₃-C₇-sykloalkyl; og

R⁴ er valgt fra H, cyano, C₁-C₆-haloalkoksy og C₁-C₆-haloalkyl.

19. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Ik), og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(Ik)

hvor:

Y er N eller CR¹;

Z er N eller CR⁴;

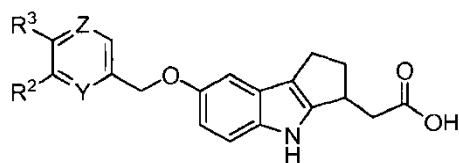
R¹ er H eller trifluormetyl;

15 R² er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl;

R³ er valgt fra syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl og syklopropyl; og

R⁴ er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl.

20. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Ik), og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(Ik)

hvor:

Y er N eller CR¹;

Z er N eller CR⁴;

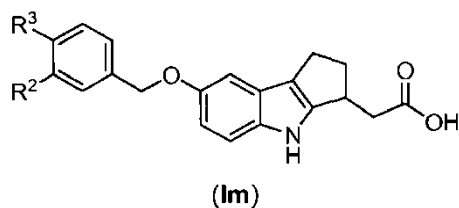
25 R¹ er H eller trifluormetyl;

R² er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl;

R³ er valgt fra syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl og syklopropyl; og

R⁴ er valgt fra H, cyano og trifluormetyl.

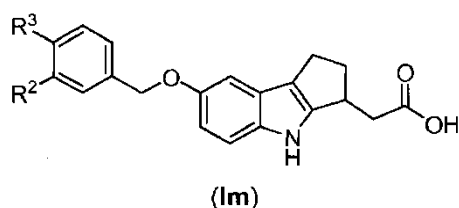
21. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Im), og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 5 R^2 er valgt fra H, cyano, C_1 - C_6 -haloalkoksy og C_1 - C_6 -haloalkyl; og R^3 er C_3 - C_7 -sykloalkyl.

22. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra forbindelser med formel (Im), og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- R^2 er valgt fra H, cyano, trifluormetoksy og trifluormetyl; og R^3 er valgt fra syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl og syklopropyl.

- 15 23. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelser, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:
- 2-(7-(4-sykloheksyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 2);
- (R)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 3);
- 20 (S)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 9);
- 2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 12);
- 25 2-(7-(3-cyano-4-sykloheksylbenzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 17);
- 2-(7-((6-syklopentyl-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metoksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 19);
- 2-(7-(4-syklobutyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 21); og
- 30

2-(7-(4-syklopropyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 22).

24. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(4-sykloheksyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 2).

25. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(R)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 3).

26. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

(S)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 9).

27. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 12).

28. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(3-cyano-4-sykloheksylbenzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 17).

29. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-((6-syklopentyl-5-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metoksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre.

30. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(7-(4-syklobutyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrosyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 21).

31. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra følgende forbindelse, og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

5 2-(7-(4-syklopropyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre (forbindelse 22).

32. Salt ifølge krav 1, valgt fra følgende salt, og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

10 kalsiumsalt av (*R*)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre.

33. Salt ifølge krav 1, valgt fra følgende salt, og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

15 L-argininsalt av (*R*)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre.

34. Hydrat ifølge krav 1, som er:

20 D-lysinsalt av (*S*)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyrehydrat.

35. Solvat ifølge krav 1, som er:

(*R*)-1-fenetylaminsalt av (*S*)-2-(7-(4-syklopentyl-3-(trifluormetyl)benzyloksy)-1,2,3,4-tetrahydrocyklopenta[b]indol-3-yl)eddiksyre-acetonitrilsolvat.

25 36. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 31, et salt ifølge krav 32 eller 33, et hydrat ifølge krav 34 eller et solvat ifølge krav 35 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 37. Fremgangsmåte for fremstille en sammensetning, omfattende å blande en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 31, et salt ifølge krav 32 eller 33, et hydrat ifølge krav 34 eller et solvat ifølge krav 35 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

35 38. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 31, et salt ifølge krav 32 eller 33, et hydrat ifølge krav 34, et solvat ifølge krav 35 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 36 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et menneskes eller dyrs legeme ved terapi.

39. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 38 i en fremgangsmåte for behandling av en S1P1-reseptorassosiert lidelse.

5 40. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er: en sykdom eller lidelse mediert av lymfocytter, en autoimmun sykdom eller lidelse, en inflammatorisk sykdom eller lidelse, biliær kirrose, kreft, psoriasis, psoriasisartritt, reumatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøting, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus, inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs kolitt, type I diabetes eller akne.

15 41. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er biliær kirrose.

42. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasis.

20 43. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasisartritt.

44. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er reumatoid artritt.

25 45. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er Crohns sykdom.

30 46. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er multippel sklerose.

47. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er inflammatorisk tarmsykdom.

35 48. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er ulcerøs kolitt.

49. Forbindelse, salt, hydrat, solvat eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 39, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er en mikrobiell infeksjon eller sykdom eller en viral infeksjon eller sykdom.

5 50. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 31, et salt ifølge krav 32 eller 33, et hydrat ifølge krav 34, et solvat ifølge krav 35 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 36 i fremstilling av et medikament for behandling av en S1P1-reseptorassosiert lidelse.

10 51. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er: en sykdom eller lidelse mediert av lymfocytter, en autoimmun sykdom eller lidelse, en inflammatorisk sykdom eller lidelse, biliær kirrose, kreft, psoriasis, psoriasisartritt, reumatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøting, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus, inflammatorisk tarmsykdom,
15 ulcerøs kolitt, type I diabetes eller akne.

52. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er biliær kirrose.

20 53. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasis.

54. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er psoriasisartritt.

25 55. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er reumatoid artritt.

30 56. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er Crohns sykdom.

57. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er multippel sklerose.

35 58. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er inflammatorisk tarmsykdom.

59. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er ulcerøs kolitt.

5 60. Anvendelse ifølge krav 50, hvori den S1P1-reseptorassosierte lidelsen er en mikrobiell infeksjon eller sykdom eller en viral infeksjon eller sykdom.