



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2588475 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 409/14 (2006.01)*  
*A61K 31/4196 (2006.01)*  
*A61K 31/427 (2006.01)*  
*A61K 31/4427 (2006.01)*  
*A61P 9/00 (2006.01)*  
*A61P 29/00 (2006.01)*  
*A61P 37/00 (2006.01)*  
*C07D 417/14 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2015.10.19                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2015.05.20                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 11734220.4                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2011.06.30                                                                                                                                                                                           |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2013.05.08                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Priority                                                                   | 2010.07.02, US, 361080 P                                                                                                                                                                             |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB<br>GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO<br>PL PT RO RS SE SI SK SM TR                                                                              |
|      | Designated<br>Extension States:                                            | BA ME                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                                 | Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | CORKEY, Britton, 243 Harrison Avenue, Redwood City, CA 94062, US-USA<br>NOTTE, Gregory, 21 Otay Avenue, San Mateo, CA 94403, US-USA<br>ZABLOCKI, Jeff, 490 Raquel Court, Los Altos, CA 94022, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                      |

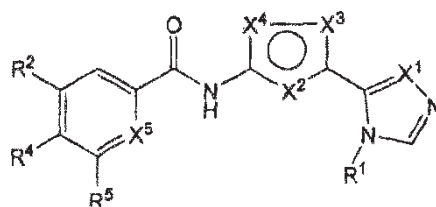
---

|      |                      |                                                      |
|------|----------------------|------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>APOPTOSIS SIGNAL-REGULATING KINASE INHIBITORS</b> |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2009/027283<br>US-A1- 2009 318 425             |

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. En forbindelse med formel (I)



(I)

5 hvor:

R<sup>1</sup> er alkyl med 1-6 karbonatomer, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer eller heterocyklyl, som alle eventuelt er substituert med 1, 2, 3 eller 4 substituent  
 valgt fra halogen, okso, alkyl med 1-6 karbonatomer, cykloalkyl med 3-8  
 10 karbonatomer, heterocyklyl, fenyl, fenoksy, -CN, -OR<sup>6</sup>, -C(O)-R<sup>6</sup>, -OC(O)-R<sup>6</sup>,  
 -C(O)-O-R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-O-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) og  
 -C(O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), hvori alkyl, sykloalkyl, heterosyklyl, fenyl og fenoksy  
 eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituent valgt fra alkyl med 1-6  
 karbonatomer, cykloalkyl med 3-8 karbonatomer, alkoksy med 1-6 karbon-  
 15 atomer, hydroksyl og halogen;  
 hvori R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl med  
 1-6 karbonatomer og sykloalkyl eller 3-8 karbonatomer; eller R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup>, når de tas  
 sammen med nitrogenet som de er bundet til, danner en heterocyklisk gruppe;  
 R<sup>2</sup> er aryl, heteroaryl eller heterocyklyl, som alle eventuelt er substituert med 1, 2  
 20 eller 3 substituent valgt fra alkyl med 1-6 karbonatomer, alkoksy med 1-6  
 karbonatomer, cykloalkyl med 3-8 karbonatomer, cykloalkylalkyl, aryl,  
 arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, halogen,  
 haloalkoksy, okso, -CN, -O-R<sup>6</sup>, -O-C(O)-R<sup>6</sup>, -O-C(O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -S-R<sup>6</sup>,  
 -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -S(=O)-R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-O-R<sup>6</sup>,  
 25 -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-O-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), -C(O)-R<sup>6</sup>,  
 -C(O)-O-R<sup>6</sup>, -C(O)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) og -N(R<sup>6</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, hvori alkyl, alkoksy,  
 sykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklyl eventuelt er ytterligere substituert  
 med en eller flere substituent valgt fra halogen, hydroksyl, okso, -CN og -OR<sup>6</sup>;  
 med det forbehold at heteroaryl- eller heterocyklyl-delen omfatter minst ett  
 30 ringnitrogenatom;  
 R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> er uavhengig hydrogen, halogen, cyano, alkyl med 1-6 karbonatomer,  
 alkoksy med 1-6 karbonatomer eller cykloalkyl med 3-6 karbonatomer, hvor

alkyl, alkoksy og cykloalkyl eventuelt er substituert med hydroksy, halogen eller cykloalkyl med 3-8 karbonatomer;

$X^1$  og  $X^5$  er uavhengig  $C(R^3)$  eller N, hvori hver  $R^3$  er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, alkyl med 1-6 karbonatomer, alkoksy med 1-6 karbonatomer eller cykloalkyl med 3-8 karbonatomer, hvor alkyl eller sykloalkyl er ytterligere eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, okso,  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-N(R^6)(R^7)$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^7$ ,  $-C(O)-N(R^6)(R^7)$ ,  $-CN$  og  $-O-R^6$ ;

$X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  er uavhengig  $C(R^3)$ , N, O eller S;

med det forbehold at minst én av  $X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  er  $C(R^3)$ ; og bare en av  $X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  er O eller S; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

**2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor  $X^1$  er N.

**3.** Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor  $R_1$  er eventuelt substituert alkyl med 1-6 karbonatomer eller eventuelt substituert cykloalkyl med 3-8 karbonatomer,  $R^2$  er eventuelt substituert heteroaryl og  $X^5$  er  $C(R^3)$ , hvori  $R^3$  er hydrogen, halogen, alkyl med 1-6 karbonatomer eller alkoksy med 1-6 karbonatomer.

**4.** Forbindelse ifølge kravene 1 til 3, hvor  $R^4$  og  $R^5$  er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, alkyl med 1-4 karbonatomer og alkoksy med 1-4 karbonatomer,  $R^1$  er cykloalkyl, og  $X^2$  og  $X^4$  er  $C(R^3)$ , og  $X^3$  er S, i hvilken  $R^3$  er hydrogen eller metoksy.

**5.** Forbindelse ifølge kravene 1 til 4, hvor  $R^2$  er eventuelt substituert imidazolyl eller eventuelt substituert pyridyl.

**6.** Forbindelse ifølge kravene 1 til 3, hvor  $R^2$  er heteroaryl eventuelt substituert med sykloalkyl,  $X^2$  er N,  $X^3$  er S og  $X^4$  er CH, og  $X^5$  er CH, C-halogen eller C-alkoksy.

**7.** Forbindelse ifølge kravene 1 til 2, hvor  $X^5$  er N.

**8.** Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 7, hvor  $X^2$  er  $C(R^3)$ ,  $X^3$  er S og  $X^4$  er  $C(R^3)$ , og  $R^4$  og  $R^5$  er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, alkyl med 1-4 karbonatomer og alkoksy med 1-4 karbonatomer.

- 9.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 8, hvor  $R^1$  er alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer og fenyl, og  $R^2$  er imidazolyl erstattet av cykloalkyl.
- 5    **10.** Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 7, hvor  $R^2$  er heteroaryl eventuelt substituert med eventuelt substituert alkyl eller eventuelt substituert cykloalkyl,  $X^2$  er N,  $X^3$  er S og  $X^4$  er CH.
- 10    **11.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 10, hvor  $R^4$  og  $R^5$  er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, alkyl med 1-4 karbonatomer og alkoksy med 1-4 karbonatomer.
- 15    **12.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7, 10 eller 11, hvor  $R^2$  er imidazolyl eller pyridyl, som begge eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra alkyl med 1-4 karbonatomer og cykloalkyl med 3 til 6 karbonatomer.
- 20    **13.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 10 til 12, hvor  $R^1$  er alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer, og fenyl.
- 25    **14.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 10 til 13, hvor  $R^1$  er alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl eller halogen.
- 30    **15.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 10, hvor  $R^1$  er sykloalkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer, og fenyl.
- 35    **16.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7, 10 eller 15, hvor  $R^4$  og  $R^5$  er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, alkyl med 1-4 karbonatomer og alkoksy med 1-4 karbonatomer.
- 30    **17.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7, 10, 15 eller 16, hvor  $R^2$  er eventuelt substituert imidazolyl eller eventuelt substituert pyridyl.
- 35    **18.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7, 10, eller 15 til 17, hvor  $R^1$  er syklopropyl.
- 35    **19.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, eller 7, hvor  $R^2$  er heteroaryl eventuelt substituert med eventuelt substituert alkyl eller eventuelt substituert cykloalkyl,  $X^2$  er CH,  $X^3$  er S og  $X^4$  er CH.

**20.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 19, hvor  $R^1$  er alkyl eller cykloalkyl, som begge eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer, og fenyl, og  $R^2$  er eventuelt substitueret imidazolyl eller eventuelt substitueret pyridyl.

5

**21.** Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 7, hvor  $R^2$  er heteroaryl eventuelt substitueret med eventuelt substitueret alkyl eller eventuelt substitueret cykloalkyl, og  $X^2$  er N,  $X^3$  er CH og  $X^4$  er S.

10 **22.** Forbindelse ifølge krav 1, 2, 7 eller 21, hvor  $R^1$  er alkyl eller cykloalkyl, som begge eventuelt er substitueret med 1, 2 eller 3 substituenten valgt fra hydroksyl, halogen, cykloalkyl med 3-6 karbonatomer, og fenyl.

**23.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

15

N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-5-(6-cyklopropylpyridin-3-yl)-2-metoksybenzamid;

N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-5-(6-cyklopropylpyridin-3-yl)-2,4-dimetoksybenzamid;

20 5-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-2-metoksybenzamid;

5-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-2-fluorbenzamid;

25 3-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)benzamid;

5-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)-2-metoksybenzamid;

5-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)-2-fluorbenzamid;

30 (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(3-metylbutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;

(S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;

35 (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(1-fenyletyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;

4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(3-hydroxybutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;

- 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(3-hydroksybutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(4,4,4-trifluor-3-hydroksybutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- 5 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-(4,4,4-trifluor-3-hydroksybutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-(3-metylbutan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- 10 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-metyl-N-(2-(4-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- 15 (S)-4-(4-tert-butyl-1H-imidazol-1-yl)-5-metyl-N-(2-(4-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- 6-cyklopropyl-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid;
- N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid;
- 20 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)pikolinamid;
- 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-4-yl)-5-metylpikolinamid;
- 25 4-(4-brom-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- (R)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(2,2-dimetylcyklopropyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-(2,2-dimetylcyklopropyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- 30 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;
- N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid;
- 35 6-cyklopropyl-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid;
- N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-4-(4-cyklopropyl-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)pikolinamid;

N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-4-(4-(pyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)pikolinamid;

4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)-5-metylpikolinamid;

5 4-(4-tert-butyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(5-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiofen-3-yl)pikolinamid;

4-(1 H-benzo[d] imidazol-1-yl)-N-(4-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-2-yl)pikolinamid;

10 N-(4-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiazol-2-yl)-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid; og

N-(4-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) tiazol-2-yl)-6-metoksy-3,4'-bipyridin-2'-karboksamid.

15 **24.** Farmasøytisk preparat omfattende en effektiv mengde av en eller flere forbindelser med formel (I) og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

**25.** Forbindelse med formel (I) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdomstilstand som kan lindres i et pattedyr ved behandling med en ASK1-inhibitor.

20

**26.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 25, hvor sykdomstilstanden er valgt fra gruppen som består av autoimmune sykdommer, inflammatoriske sykdommer, kardiovaskulære sykdommer, diabetes, diabetisk nefropati, kardio-renale sykdommer, inkludert nyresykdom, fibrotiske sykdommer, luftveissykdommer, KOLS, idiopatisk pulmonær fibrose, akutt lungeskade, akutte og kroniske leversykdommer og neurodegenerative sykdommer.

25