



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2655370 B1

NORWAY

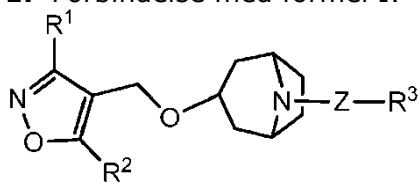
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 451/06 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.02
(86)	European Application Nr.	11796872.7
(86)	European Filing Date	2011.11.30
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.30
(30)	Priority	2010.12.20, US, 201061425189 P 2011.11.01, US, 201161554297 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
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	TULLY, David C., Genomics Institute of the Novartis Research Foundation10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA RUCKER, Paul Vincent, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA ALPER, Phillip B., Genomics Institute of the Novartis Research Foundation10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA MUTNICK, Daniel, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA CHIANELLI, Donatella, Genomics Institute of the Novartis Research Foundation10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING FXR
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/012125

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/>

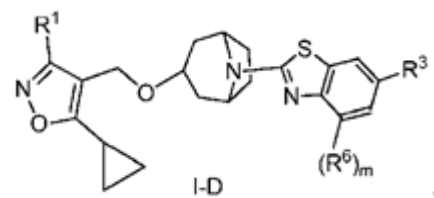
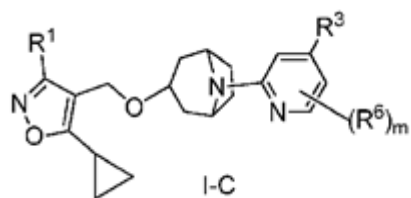
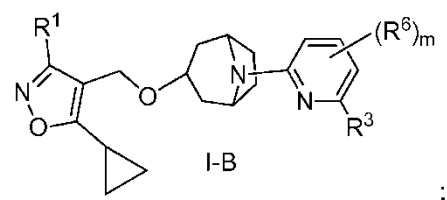
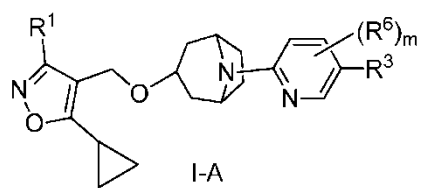
Patentkrav**1.** Forbindelse med formel I:

5 eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 hvori Z er fenylen, pyridylen, pyrimidinylen, pyrazinylen, pyridazinylen,
 tiazolylen, benzotiazolyl, benzo[d]isotiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, kinolinyl,
 1H-indolyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, benzofuranyl, benzo[b]tiofenyl, 1H-
 indazolyl, benzo[d]isoksazolyl, kinazoliny, 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinyl,
 10 pyrazolo[1,5-a]pyrimidinyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl;
 der hver av disse eventuelt er substituert med 1-2 R⁶-rester valgt blant halogen,
 C₁₋₆-alkyl, haloC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, haloC₁₋₆-alkoksy eller syklopropyl;
 R¹ er fenyl, pyridyl, bisyklo[3.1.0]heksanyl, spiro[2.3]heksanyl,
 bisyklo[3.1.1]heptanyl, spiro[2.5]oktanyl, bisyklo[4.1.0]heptanyl,
 15 bisyklo[3.1.0]heksan-6-yl, spiro[2.3]heksan-5-yl, bisyklo[3.1.1]heptan-3-yl,
 spiro[2.5]oktan-4-yl, bisyklo[4.1.0]heptan-3-yl, sykloheksyl eller syklopentyl,
 der hver av disse eventuelt er substituert med 1-3 R^{1a}; eller R¹ er syklopropyl
 eventuelt substituert med 1-2 R^{1a} eller fenyl;
 R^{1a} er halogen, C₁₋₆-alkyl, haloC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, haloC₁₋₆-alkoksy eller
 20 syklopropyl;
 R² er C₁₋₃-alkyl, haloC₁₋₃-alkyl eller syklopropyl eventuelt substituert med C₁₋₃-
 alkyl eller haloC₁₋₃-alkyl;
 R³ er -X-CO₂R⁴, hydroksyC₁₋₆-alkyl, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄
 SO₃R⁵ eller tetrazolyl; hvori X er en binding, C₁₋₂-alkylen eller syklopropyl; og
 25 R, R⁴ og R⁵ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R² er syklopropyl, eller et stereoisomer,
 enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvori forbindelsen er
 valgt fra gruppen bestående av:

2



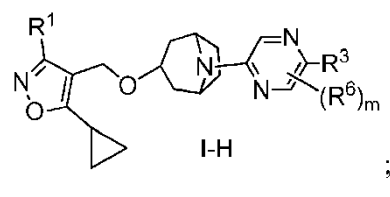
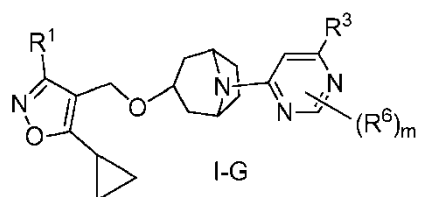
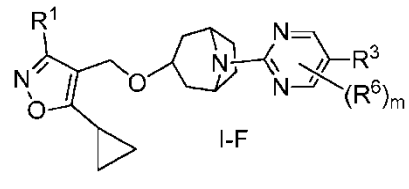
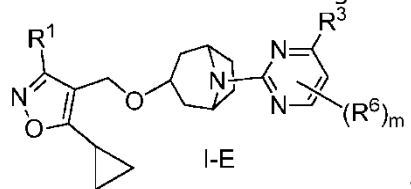
; og

eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

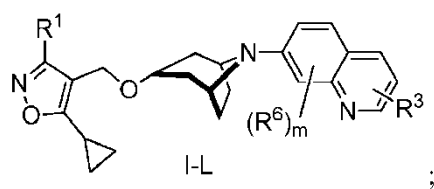
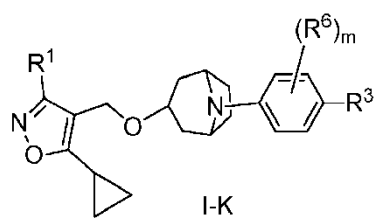
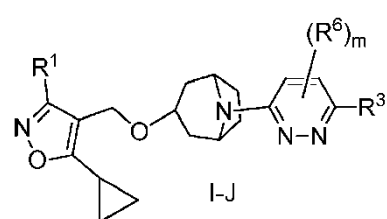
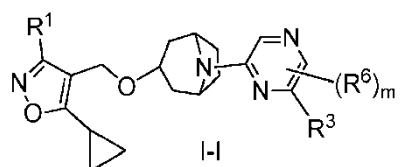
5

m er 0-1; eller

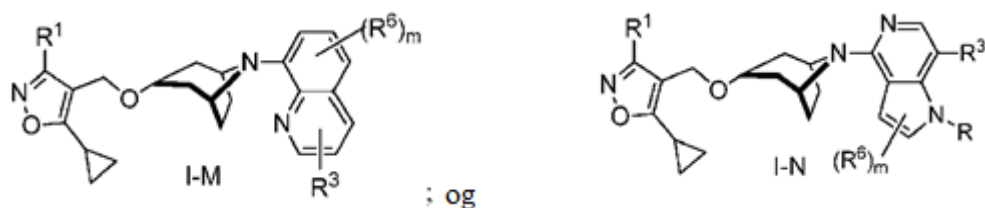
hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:



10

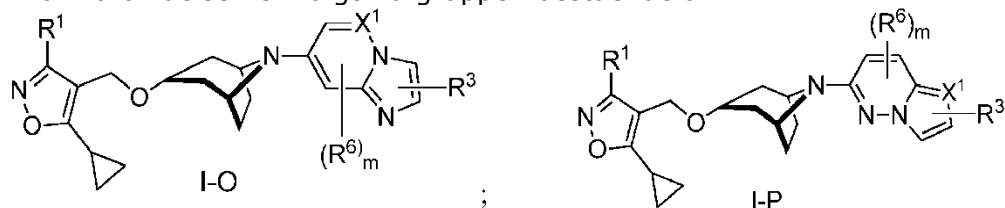


3

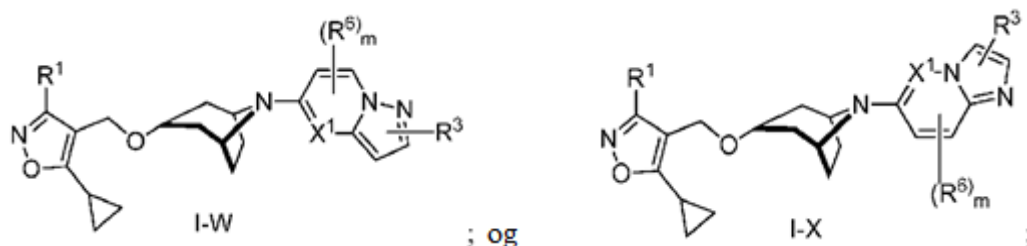
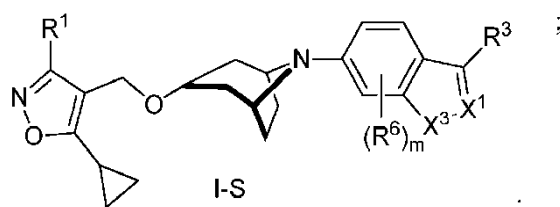


eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og m er 0-1; eller

hvor i forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:



5



10

eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X^1 er N, CH eller CR^6 ;

X^3 er O eller S;

R^6 kan være festet til hvilken som helst posisjon på ringen; og

15

m er 0-1.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori R^1 er fenyl substituert med 1-3 R^{1a} ; og

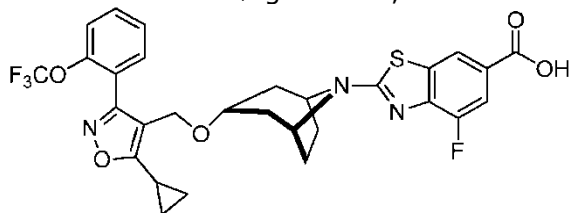
20

R^{1a} er halogen, C_{1-6} -alkyl, halo C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, halo C_{1-6} -alkoksy, eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori R^3 er $-X-CO_2R^4$; X er en binding og R^4 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R^6 er metyl, metoksy, fluor eller trifluormetoksy, eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

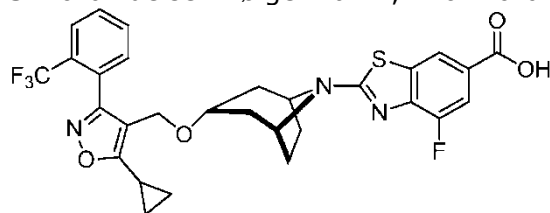
7. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

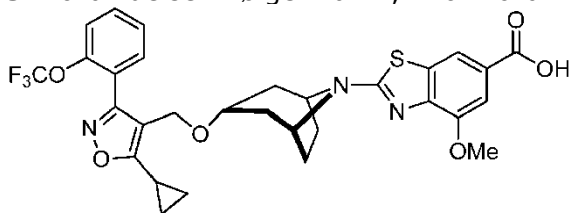
8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

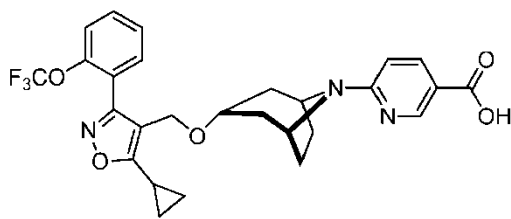


20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

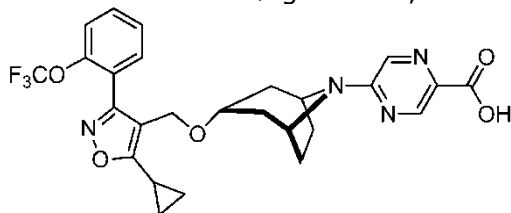
10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

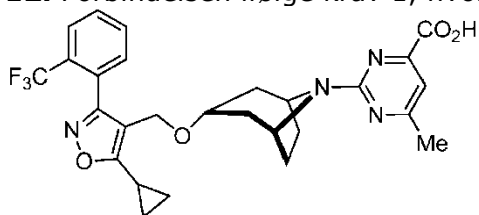
11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt blant:

metyl 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl}metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-fluor-1,3-benzotiazol-6-

15

karboksylat;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl}metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-fluor-1,3-benzotiazol-6-

karboksylsyre;
metyl 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetyl)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl}metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-fluor-1,3-benzotiazol-6-

20

karboksylat;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetyl)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl}metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-fluor-1,3-benzotiazol-6-

karboksylsyre;

2-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-4-metoksy-1,3-benzotiazol-6-karboksytsyre;

5 metyl 6-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]pyridin-3-karboksylyat;

6-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]pyridin-3-karboksytsyre;

metyl 5-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]pyrazin-2-karboksylyat;

10 5-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetoksy)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]pyrazin-2-karboksytsyre; og

2-[(1R,3r,5S)-3-(5-syklopropyl-3-[2-(trifluormetyl)fenyl]-1,2-oksazol-4-yl)metoksy]-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl]-6-metylpyrimidin-4-karboksytsyre;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

14. Forbindelse valgt blant:

6-((2-(3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetyl)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)-4-fluorbenzo[d]tiazol-6-karbonyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre;

20

(2S,3S,4S,SR,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetyl)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)-4-fluorbenzo[d]tiazol-6-karbonyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre;

6-((2-(3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)-4-fluorbenzo[d]tiazol-6-karbonyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre;

25

(2S,3S,4S,SR,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)-4-fluorbenzo[d]tiazol-6-karbonyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre;

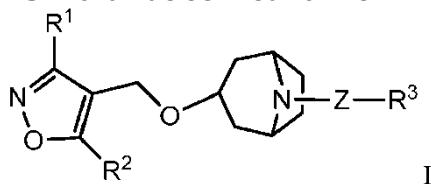
30

6-((6-(3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)nikotinoyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre; og

(2S,3S,4S,SR,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-syklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)-8-azabisyklo[3.2.1]oktan-8-yl)nikotinoyl)oksy)-3,4,5-trihydroksytetrahydro-2H-pyran-2-karboksytsyre; eller

35

et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Forbindelse med formel I:

eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5 hvori Z er fenylen, C₅₋₇-sykloalkylen eller et 5-10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl inneholdende 1-2 heteroatomer valgt blant N, O og S; der hver av disse eventuelt er substituert med 1-2 R⁶-rester valgt blant halogen, C₁₋₆-alkyl, haloC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, haloC₁₋₆-alkoksy eller syklopropyl;

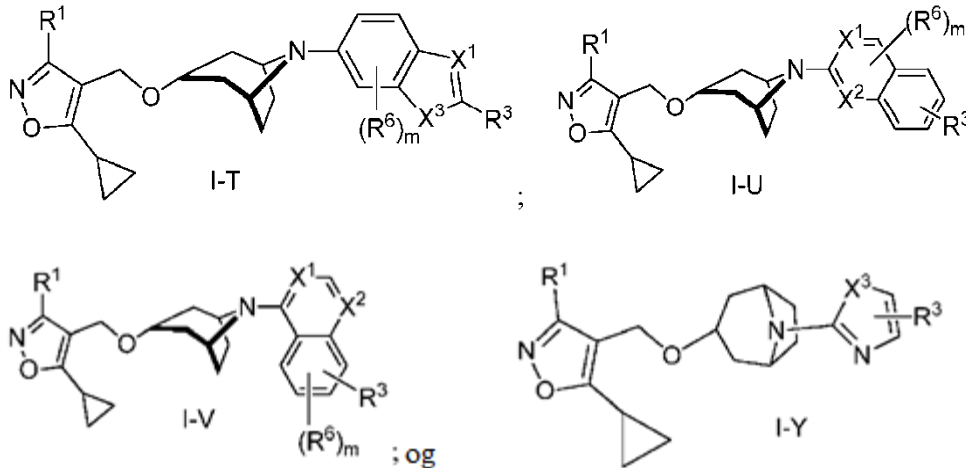
10 R¹ er fenyl, pyridyl, bisyklo[3.1.0]heksanyl, spiro[2.3]heksanyl, bisyklo[3.1.1]heptanyl, spiro[2.5]oktanyl, bisyklo[4.1.0]heptanyl, bisyklo[3.1.0]heksan-6-yl, spiro[2.3]heksan-5-yl, bisyklo[3.1.1]heptan-3-yl, spiro[2.5]oktan-4-yl, bisyklo[4.1.0]heptan-3-yl, sykloheksyl eller syklopentyl, der hver av disse eventuelt er substituert med 1-3 R^{1a}; eller R¹ er syklopropyl eventuelt substituert med 1-2 R^{1a} eller fenyl;

15 R^{1a} er halogen, C₁₋₆-alkyl, haloC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, haloC₁₋₆-alkoksy eller syklopropyl;

R² er C₁₋₃-alkyl, haloC₁₋₃-alkyl eller syklopropyl eventuelt substituert med C₁₋₃-alkyl eller haloC₁₋₃-alkyl;

20 R³ er -X-CO₂R⁴, hydroksyC₁₋₆-alkyl, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ eller tetrazolyl; hvori X er en binding, C₁₋₂-alkylen eller syklopropyl; og R, R⁴ og R⁵ uavhengig er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl.

16. Forbindelsen ifølge krav 15, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:



eller et stereoisomer, enantiomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X^1 og X^2 uavhengig er N, CH eller CR^6 ;

X^3 er O eller S;

5 R^6 kan være festet til hvilken som helst posisjon på ringen; og m er 0-1.

10 **17.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15 **18.** Kombinasjon omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et andre terapeutisk middel som er nyttig i behandling av kolestase, intrahepatisk kolestase, østrogenindusert kolestase, legemiddelindusert kolestase, svangerskapskolestase, kolestase assosiert med parenteral ernæring, primær biliær cirrhose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC), progressiv familiær kolestase (PFIC), ikke-alkoholisk
20 fettlever sykdom (NAFLD), ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), legemiddelindusert gallegangsskade, gallestein, levercirrhose, alkoholindusert cirrhose, cystisk fibrose, gallegangsobstruksjon, kolelitiase, leverfibrose, dyslipidemi, aterosklerose, diabetes, diabetisk nefropati, kolitt, gulsott hos nyfødte, forebygging av kernikterus, venookklusiv sykdom, portal hypertensjon,
25 metabolsk syndrom, hyperkolesterolemi, bakteriell overvekst i tarmen eller erektil dysfunksjon.

30 **19.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

35 **20.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og eventuelt i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en FXR-mediert tilstand.

21. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en FXR-mediert tilstand.

5 **22.** Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et legemiddel for behandlingen av en FXR-mediert tilstand.

10 **23.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 19 eller krav 20, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 21, eller anvendelsen ifølge krav 22, hvori tilstanden er kolestase, leverfibrose, gallegangsobstruksjon, cystisk fibrose, inflammatorisk tarmsykdom eller kolitt.

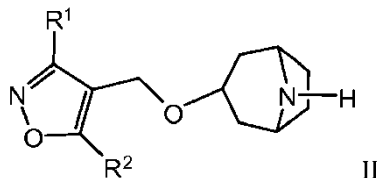
15 **24.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 19 eller krav 20, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 20 21, eller anvendelsen ifølge krav 22, hvori tilstanden er intrahepatisk kolestase, østrogenindusert kolestase, legemiddelindusert kolestase, svangerskapskolestase, kolestase assosiert med parenteral ernæring og progressiv familiær kolestase (PFIC); primær biliær cirrhose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC), ikke-alkoholisk fettlevversykdom (NAFLD), ikke-25 alkoholisk steatohepatitt (NASH), alkoholisk leversykdom, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt.

30 **25.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 19 eller krav 20, eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 21, eller anvendelsen ifølge krav 22, hvori tilstanden er primær biliær cirrhose (PBC).

35 **26.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 19 eller krav 20, eller den farmasøytiske

sammensetningen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling ifølge krav 21, eller anvendelsen ifølge krav 22, hvori tilstanden er ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).

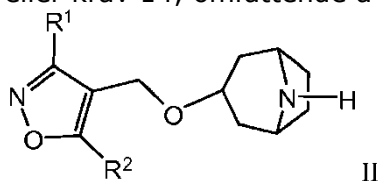
5 **27.** Forbindelse med formel II



hvor R^1 og R^2 er som definert i krav 1; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **28.** Forbindelsen ifølge krav 27, hvori R^2 er syklopropyl.

29. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 eller krav 14, omfattende å omsette en forbindelse med formel II:



15 med en forbindelse Y-Z- R^3 ;

hvor Y er en fraspaltelig gruppe; og

R^1 , R^2 , R^3 og Z er som definert i krav 1;

og eventuelt å omdanne en forbindelse med formel I hvor substituentene har betydningen som definert i krav 1, til en annen forbindelse med formel I som definert i krav 1; og utvinne den resulterende forbindelsen med formel I i fri form eller som salt; og eventuelt å omdanne forbindelsen med formel I oppnådd i fri form til et ønsket salt eller et oppnådd salt til den frie formen; eventuelt hvori Y er klor eller brom.