



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2825542 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.02.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.14
(86)	European Application Nr.	13712103.4
(86)	European Filing Date	2013.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.21
(30)	Priority	2012.03.16, US, 201261612063 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	Vitae Pharmaceuticals, Inc., 502 West Office Center Drive, Fort Washington, PA 19034, US-USA
(72)	Inventor	DONG, Chengguo, 96 Arthur Avenue, Staten Island, NY 10305, US-USA FAN, Yi, 40 Bittersweet Drive, Doylestown, PA 18901, US-USA LEFOTHERIS, Katerina, 10719 Passerine Way, San DiegoCalifornia 92121, US-USA LOTESTA, Stephen, 99 Jennifer Lane, Burlington, NJ 08016, US-USA SINGH, Suresh, B., 4 Adams Road, Kendall Park, NJ 08824, US-USA TICE, Colin, 1325 Pinebrook Court, Ambler, PA 19002, US-USA ZHAO, Wei, 11306 Royal Manor Way, North PotomacMaryland 20878, US-USA ZHENG, Yajun, 605 Giffin Court, Hockessin, DE 19707, US-USA ZHUANG, Linghang, 3135 Fox Drive, Chalfont, PA 18914, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

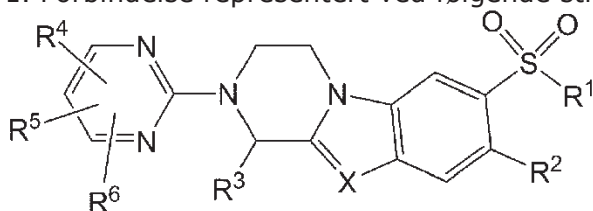
(54)	Title	LIVER X RECEPTOR MODULATORS
------	-------	------------------------------------

(56)	References Cited:	WO-A1-2009/086129 CN-A- 101 456 863
------	-------------------	--

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 representert ved følgende strukturformel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, hvori:

X er N eller CR^c;

R¹ er alkyl eller -NR^aR^b;

10 R² er H; halogen; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; monosyklisk heteroaromat valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b og halogen; monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, -CN og =O; eller alkyl valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra halogen, hydroksy, alkoksy, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alkyltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alkyl), -OC(O)O(alkyl), -OC(O)N(R)₂ og -C(O)NR^aR^b;

15 R³ er alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, sykloalkyl, monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus, monosyklisk heteroaromat eller fenyl, hvori fenylet, den monosykliske ikke-aromatiske heterosyklusen og den monosykliske heteroaromatiske gruppen representert ved R³ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy, nitro og -CN;

20 R⁴ og R⁵ uavhengig er halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alkyl), -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalkyl, haloalkoksy, sykloalkoksy, sykloalkyl, monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus, monosyklisk heteroaromat eller alkyl, hvori alkylet, den monosykliske ikke-aromatiske heterosyklusen og den monosykliske heteroaromatiske gruppen representert ved R⁴ eller R⁵ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -OC(O)O(alkyl), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ og -NRSO₂N(R)₂;

30 R⁶ er H, halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alkyl), -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -

NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalkyl, haloalkoksy, sykloalkoksy, sykloalkyl eller alkyl, hvori alkylgruppen representert ved R⁶ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -OC(O)O(alkyl), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ og -NRSO₂N(R)₂; eller

R⁵ og R⁶, tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, haloalkyl og =O; og hver R er uavhengig H eller alkyl;

R^a og R^b er uavhengig H, alkyl eller R^a og R^b kan tas sammen med nitrogenet som de er festet til, for å danne en monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus; og R^c er H, alkyl eller halogen.

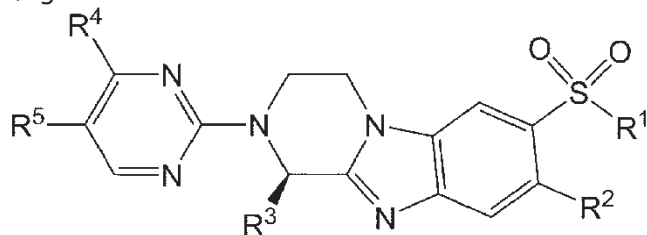
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori:

R³ er alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, sykloalkyl eller fenyl, hvori fenylgruppen representert ved R³ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy, nitro og -CN;

R⁴ og R⁵ er uavhengig halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alkyl), -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalkyl, haloalkoksy, sykloalkoksy, sykloalkyl eller alkyl, hvori alkylet representert ved R⁴ eller R⁵ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -OC(O)O(alkyl), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ og -NRSO₂N(R)₂;

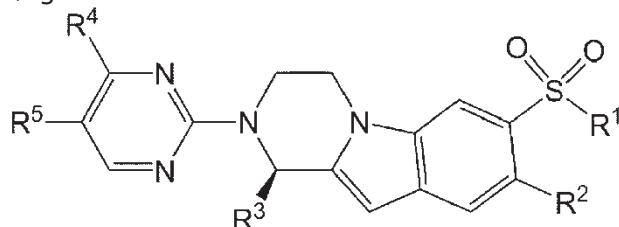
R⁶ er H, halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)O(alkyl), -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂N(R)₂, haloalkyl, haloalkoksy, sykloalkoksy, sykloalkyl eller alkyl, hvori alkylgruppen representert ved R⁶ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, =O, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)O(haloalkyl), -OC(O)R, -OC(O)O(alkyl), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -S(O)R, -SO₂R, -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R, -NRSO₂R, -NRC(O)N(R)₂ og -NRSO₂N(R)₂.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen er representert ved følgende strukturformel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

4. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen er representert ved følgende strukturformel:



10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

5. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori:

R¹ er metyl eller -NH₂;

15 R² er H eller metyl, hvori metylgruppen representert ved R² er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra halogen, hydroksy, alkoksy, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, tiol, alkyltiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alkyl), -OC(O)O(alkyl), -C(O)NR^aR^b og -OC(O)N(R)₂;
 20 R³ er metyl, etyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, -CH₂CF₃, -CH(CH₂F)₂, -CH(CHF₂)₂, -CH(CF₃)₂, -CF(CH₃)₂, -CF₃, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃) eller fenyl, hvori fenylgruppen representert ved R³ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy, nitro og -CN; og R^c, når til stede, er H.

25 6. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori:

R¹ er metyl;

R² er -CH₂OH;

R³ er isopropyl; og

30 R⁴ og R⁵ uavhengig er halogen, hydroksy, alkyl, sykloalkyl, sykloalkoksy, alkoksy, haloalkoksy, haloalkyl, -N(R)₂, -C(O)OH, -C(O)O(alkyl), -

C(O)O(haloalkyl), -C(O)(alkyl), -C(O) N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -CN, hydroksyalkyl eller dihydroksyalkyl.

7. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori R⁴ og R⁵ uavhengig er metyl, etyl, hydroksy, CF₃, isopropyl, syklopropyl, -CH₂OH, -CH(OH)(CH₂)(OH), -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)(CH₃), -CH(OH)(CH₂)₂(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)O(CH₂)(CH₃), -C(O)O(tert-butyl), -C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃), -NHC(O)CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ eller -OCH₃.

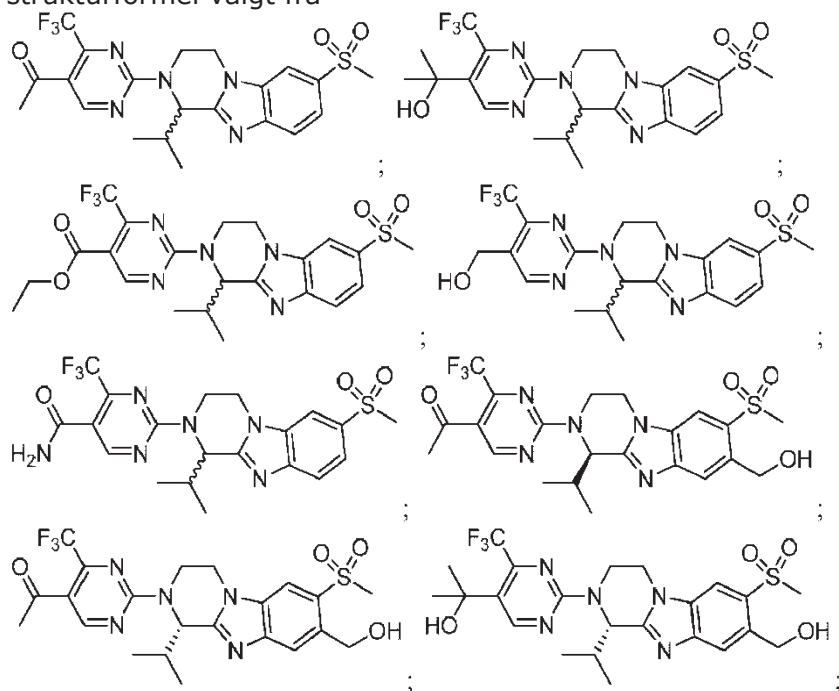
8. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori R⁴ er alkyl, haloalkyl, sykloalkyl, alkoksy eller haloalkoksy.

9. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori R⁴ er metyl, halogenert metyl, syklopropyl, -OCHF₂ eller -OCH₃.

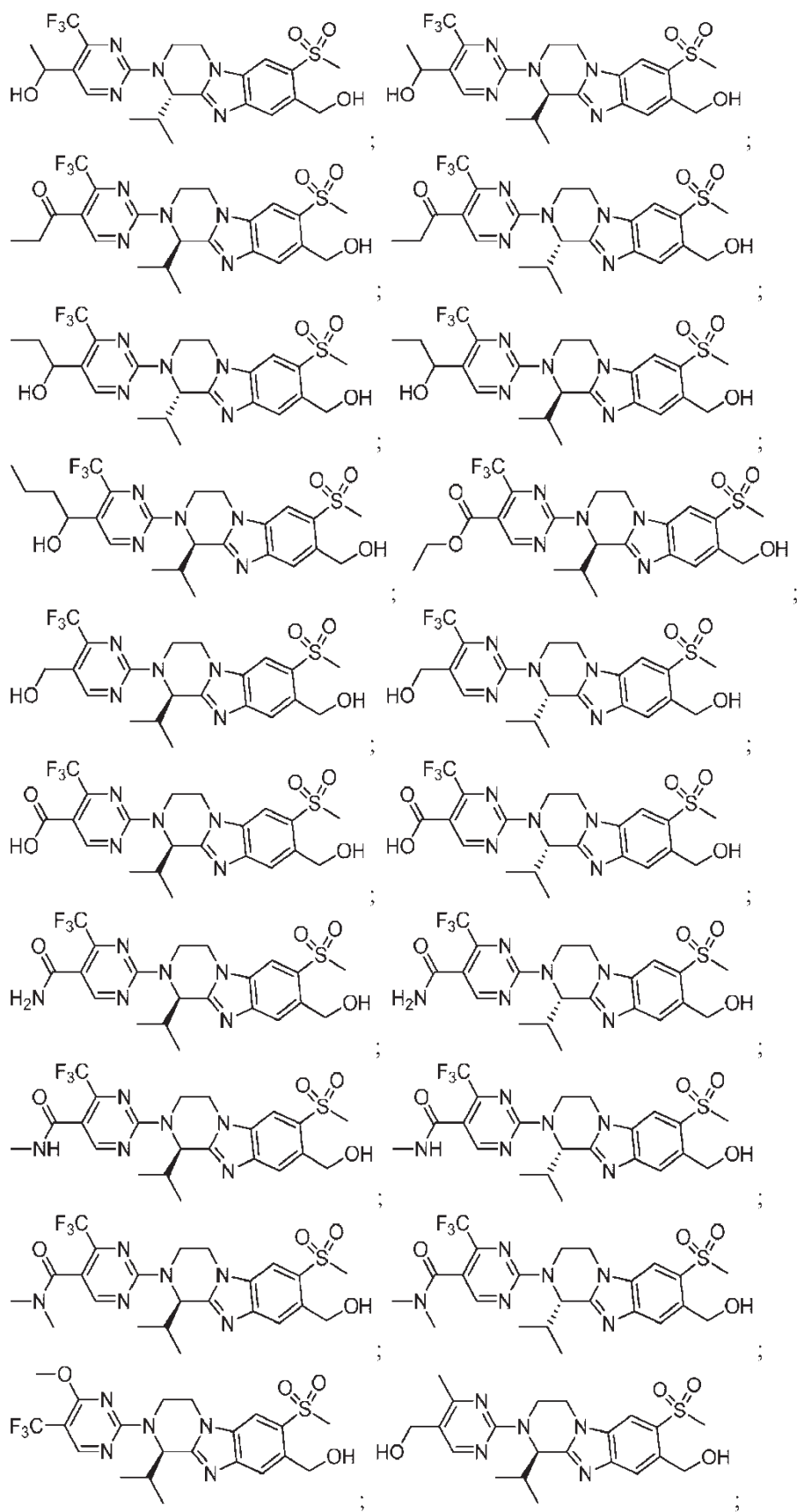
10. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori R⁴ er CF₃.

11. Forbindelsen ifølge et av kravene foran, hvori R⁵ er -C(OH)(CH₃)₂.

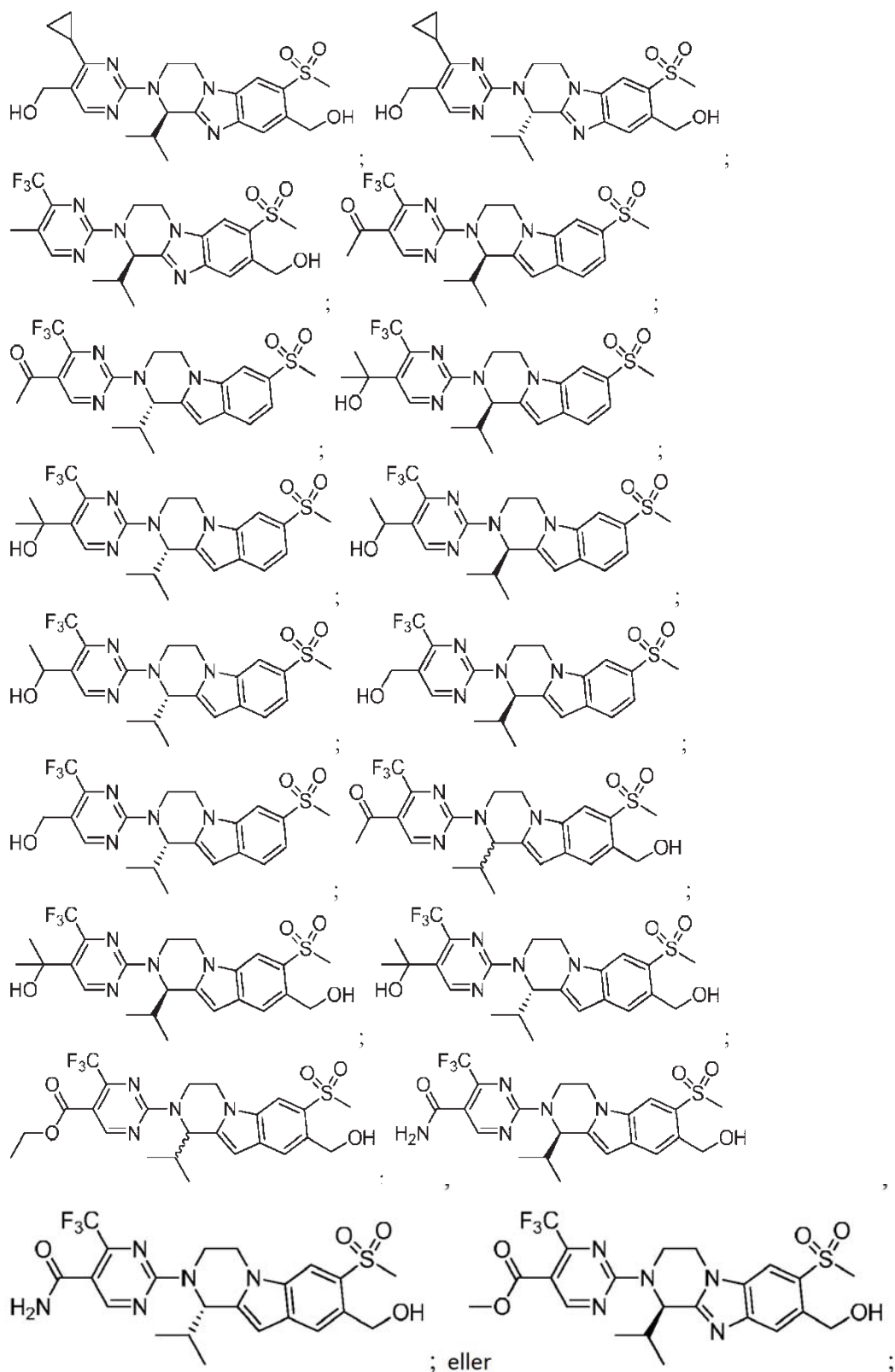
12. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert ved en strukturformel valgt fra



5

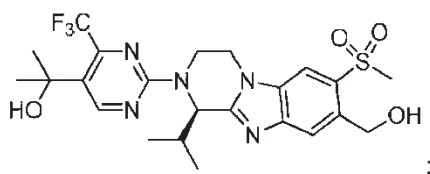


6



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

13. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er representert ved følgende strukturformel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk bærer eller
5 fortynningsmiddel og forbindelsen ifølge et av kravene 1-13.

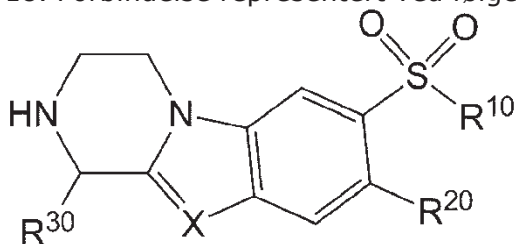
15. Forbindelsen ifølge et av kravene 1-13 for bruk i behandling av et subjekt
med en sykdom eller lidelse som kan behandles ved oppregulering av LXR-
aktivitet.

10

16. Anvendelse av krav 15, hvori sykdommen eller lidelsen er hyperlipidemi,
hyperkolesterolemi, hyperlipoproteinemi, hypertriglyceridemi, lipodystrofi,
hepatisk steatose, ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), ikke-alkoholisk
fettleversykdom (NAFLD), hyperglykemi, insulinresistens, diabetes mellitus,
15 dyslipidemi, kardiovaskulær sykdom, aterosklerose, gallesteinsykdom, acne
vulgaris, dermatitt, psoriasis, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, eksem,
hudskader, hudaldring, lysaldring, rynkedannelse, diabetes, Niemann-Picks
sykdom type C, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, inflammasjon, xantom,
fedme, metabolsk syndrom, syndrom X, slag, perifer okklusiv sykdom,
20 hukommelsestap, diabetiske nevropatier, proteinuri, glomerulopatii, diabetisk
nevropati, hypertensiv nevropati, IGA nevropati, fokal segmental
glomerulosklerose, hyperfosfatemi, kardiovaskulære komplikasjoner fra
hyperfosfatemi, kreft eller multippel sklerose.

25 17. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 16, hvori sykdommen eller lidelsen
er aterosklerose, Alzheimers sykdom, kardiovaskulær sykdom, kardiovaskulære
komplikasjoner fra hyperfosfatemi, eller dermatitt.

30 18. Forbindelse representert ved følgende strukturformel:



eller et salt av samme, hvori:

X er N eller CR^c;

R¹⁰ er alkyl eller -NR^aR^b;

5 R²⁰ er H; halogen; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; monosyklisk heteroaromat valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, -CN, -NRC(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR^aR^b og halogen; monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, halogen, -CN og =O; eller alkyl valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra halogen, hydroksy, alkoksy, -NR^aR^b, -NRC(O)R, -NRC(O)O(alkyl), -NRC(O)N(R)₂, -C(O)OR, thiol, alkylthiol, nitro, -CN, =O, -OC(O)H, -OC(O)(alkyl), -OC(O)O(alkyl), -OC(O)N(R)₂, -C(O)NR^aR^b og -O(beskyttende gruppe);

10

R³⁰ er alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl, sykloalkyl eller fenyl, hvori fenylgruppen representert ved R³⁰ er valgfritt substituert med en eller flere grupper valgt fra alkyl, haloalkyl, alkoksy, haloalkoksy, nitro og -CN;

15 hver R er uavhengig H eller alkyl;

R^a og R^b er uavhengig H, alkyl eller R^a og R^b kan tas sammen med nitrogenet som de er festet til, for å danne en monosyklisk ikke-aromatisk heterosyklus; og R^c er H, alkyl eller halogen.

20