



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2892912 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

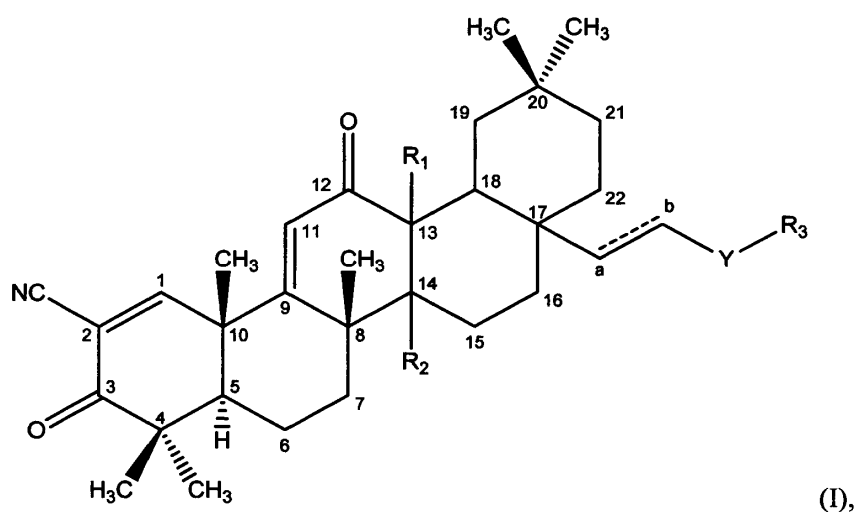
(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.24
(86)	European Application Nr.	13767176.4
(86)	European Filing Date	2013.09.10
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.15
(30)	Priority	2012.09.10, US, 201261699122 P 2013.03.13, US, 201361780540 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	Reata Pharmaceuticals, Inc., 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063- 2648, USA
(72)	Inventor	BENDER, Christopher, F., c/o 2801 Gateway Drive Suite 150, Irving, TX 75063- 2648, USA JIANG, Xin, c/o 2801 Gateway Drive Suite 150, Irving, TX 75063-2648, USA ANDERSON, Eric, c/o 2801 Gateway Drive Suite 150, Irving, TX 75063-2648, USA VISNICK, Melean, c/o 2801 Gateway Drive Suite 150, Irving, TX 75063-2648, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	C17-ALKANEDIYL AND ALKENEDIYL DERIVATIVES OF OLEANOLIC ACID AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/125488 WO-A1-2009/129545 WO-A1-2013/188818 WO-A1-2009/129548 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SASAKI, KAZUE ET AL: "Preparation of triterpene derivatives for treatment of liver disease", XP002716627, retrieved from STN Database accession no. 2001:651412 -& JP 2001 240573 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., JAPAN) 4 September 2001 (2001-09-04)

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 formelen:



hvor:

5 Y er -C(O)-;

R₁ og R₂ er hver uavhengig -H, -OH, metyl, eller som definert under; og

R₃ er:

hydrogen, hydroksey, halo, amino, -NHOH, eller merkaptog;

10 alkyl_(C≤8), sykloalkyl_(C≤8), alkenyl_(C≤8), alkynyl_(C≤8), aryl_(C≤8), aralkyl_(C≤8), heteroaryl_(C≤8),
heterosykloalkyl_(C≤8), acyl_(C≤8), alkoksy_(C≤8), alkenyloksy_(C≤8), aryloksy_(C≤8), aralkoksy_(C≤8),
heteroaryloksy_(C≤8), acyloksy_(C≤8), heterosykloalkoksy_(C≤8), alkylamino_(C≤8),
dialkylamino_(C≤8), alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8),
aralkylamino_(C≤8), heteroarylamino_(C≤8), heterosykloalkylamino_(C≤8),
alkylsulfonylamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), eller en substituert versjon av
15 enhver av disse gruppene; eller

R₃ og R₁, tatt sammen, er -O-, -NR_a- eller en kovalent binding mellom Y og karbonatom 13, hvori R_a er hydrogen eller alkyl_(C≤4), eller

R₃ og R₂, tatt sammen, er -O-, -NR_a- eller en kovalent binding mellom Y og karbonatom 14, hvori R_a er hydrogen eller alkyl_(C≤4);

20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme;

og hvori

- i de substituerte versjonene av alkyl_(C≤8), sykloalkyl_(C≤8), alkenyl_(C≤8), alkynyl_(C≤8), aryl_(C≤8), aralkyl_(C≤8), heteroaryl_(C≤8), acyl_(C≤8), alkoksy_(C≤8), alkenyloksy_(C≤8), aryloksy_(C≤8), aralkoksy_(C≤8), heteroaryloksy_(C≤8), acyloksy_(C≤8), heterosykloalkoksy_(C≤8), alkylamino_(C≤8), dialkylamino_(C≤8), alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), aralkylamino_(C≤8), heteroarylamino_(C≤8), heterosykloalkylamino_(C≤8), alkylsulfonylamino_(C≤8), amido_(C≤8), eller -NH-amido_(C≤8), har ett eller flere hydrogenatomer blitt uavhengig erstattet med -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, eller -S(O)₂NH₂;
- i den substituerte versjonen av heterosykloalkyl_(C≤8), har ett eller flere hydrogenatomer blitt uavhengig erstattet med -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ eller -C(O)OC(CH₃)₃;
- betegnelsen "aryl" viser til en monovalent umettet aromatisk gruppe med et aromatisk karbonatom som festepunkt som danner en del av én eller flere seksleddede aromatiske ringstrukturer, hvori alle ringatomene er karbon, og hvori, dersom mer enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, og hvori én eller flere alkyl- eller aralkylgrupper kan være festet til den første aromatiske ringen eller enhver ekstra aromatisk ring til stede, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen;
- betegnelsen "heteroaryl" viser til en monovalent aromatisk gruppe med et aromatisk karbonatom eller nitrogenatom som festepunkt, hvori karbonatomet eller nitrogenatomet danner en del av én eller flere aromatiske ringstrukturer hvori minst ett av ringatomene er nitrogen, oksygen eller svovel, hvori heteroarylgruppen ikke består av andre atomer enn karbon, hydrogen, aromatisk nitrogen, aromatisk oksygen og aromatisk svovel, hvori dersom flere enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, og hvori én eller flere alkyl-, aryl-, og/eller aralkylgrupper kan være festet til den aromatiske ringen eller det aromatiske ringsystemet, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen;
- betegnelsen "heterosykloalkyl" viser til en monovalent ikke-aromatisk gruppe med et karbonatom eller nitrogenatom som festepunkt, hvori karbonatomet eller nitrogenatomet danner en del av én eller flere ikke-aromatiske ringstrukturer hvori minst ett av ringatomene er nitrogen, oksygen eller svovel, hvori

heterosykloalkylgruppen ikke består av andre atomer enn karbon, hydrogen, nitrogen, oksygen og svovel, hvori, dersom flere enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, hvori én eller flere alkylgrupper kan være festet til ringen eller ringsystemet, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen, og hvori én eller flere dobbeltbindinger kan være til stede i ringen eller ringsystemet, forutsatt at den resulterende gruppen forblir ikke-aromatisk;

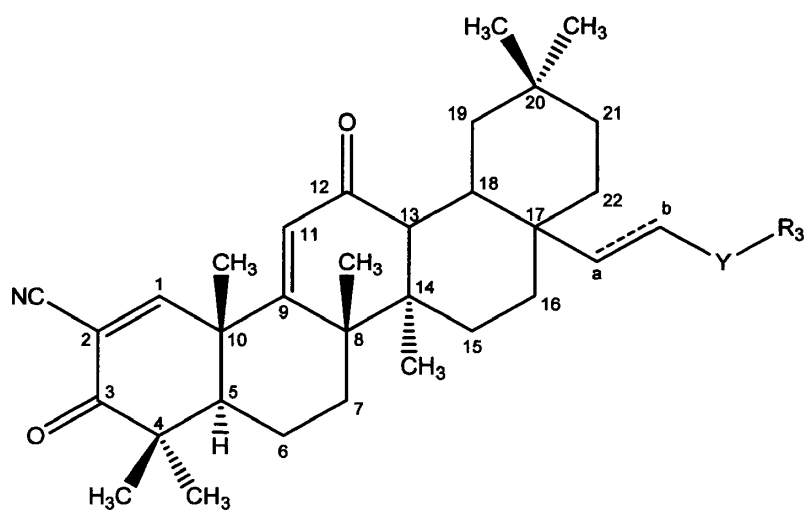
betegnelsen "acyl" viser til gruppen $-C(O)R$, hvori R er hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl eller heteroaryl;

betegnelsen "alkoksy" når brukt uten den "substituerte" modifikatoren viser til gruppen $-OR$, hvori R er alkyl eller sykloalkyl;

betegnelsen "alkylamino" viser til gruppen $-NHR$, hvori R er en alkyl- eller sykloalkylgruppe; og

betegnelsen "dialkylamino" viser til gruppen $-NRR'$, hvori R og R' kan være identiske eller forskjellige alkyl- eller sykloalkylgrupper, eller R og R' kan være tatt sammen til å representere alkandiyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, i tillegg definert som:



hvori:

Y er $-C(O)-$; og

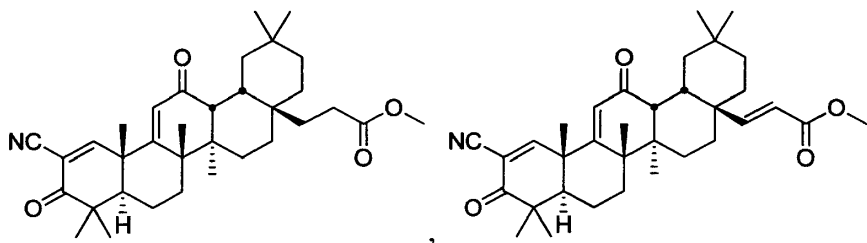
R₃ er:

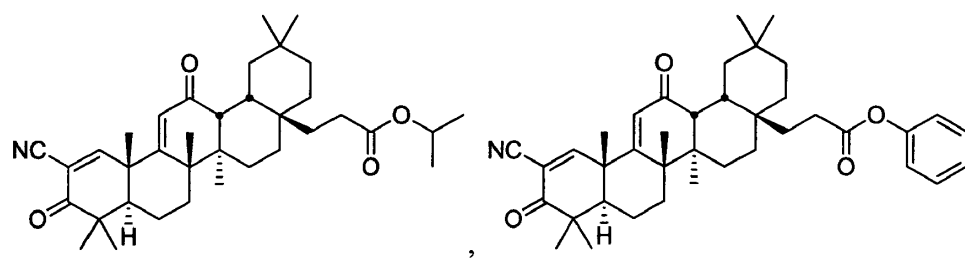
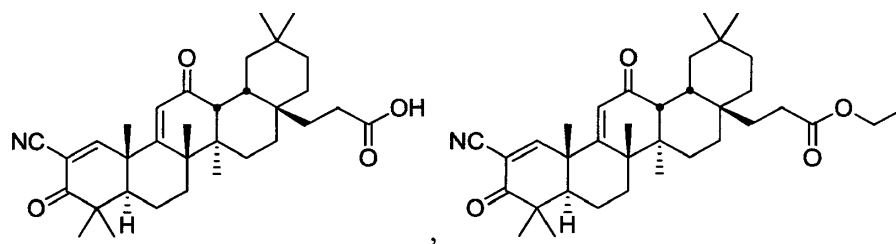
hydrogen, hydrokso, halo, amino, $-NHOH$, eller merkaptogruppe; eller

- alkyl_(C≤8), sykloalkyl_(C≤8), alkenyl_(C≤8), alkynyl_(C≤8), aryl_(C≤8), aralkyl_(C≤8), heteroaryl_(C≤8), heterosykloalkyl_(C≤8), acyl_(C≤8), alkoksy_(C≤8), alkenyloksy_(C≤8), aryloksy_(C≤8), aralkoksy_(C≤8), heteroaryloksy_(C≤8), acyloksy_(C≤8), heterosykloalkoksy_(C≤8), alkylamino_(C≤8), dialkylamino_(C≤8), alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), aralkylamino_(C≤8), heteroarylamino_(C≤8), heterosykloalkylamino_(C≤8), alkylsulfonylamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene;

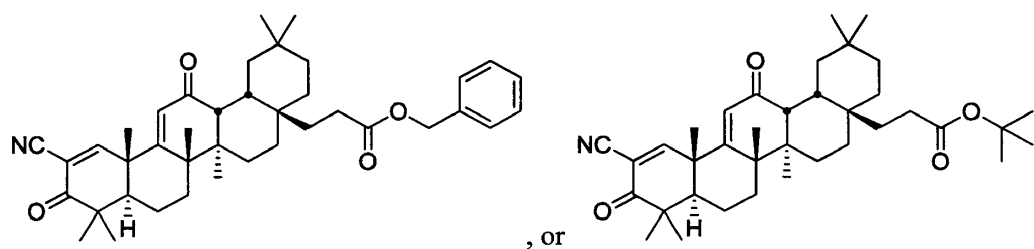
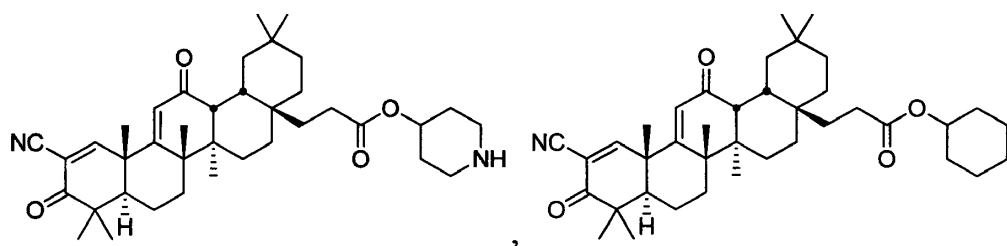
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori bindingen mellom karbonatomer a og b er en enkeltbinding.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 3, hvori R₁ er -H.
5. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 3, hvori R₂ er metyl.
6. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-5, hvori R₃ er valgt fra -H, -OH, amino, alkyl_(C≤8), sykloalkyl_(C≤8), valgfritt substituert heterosykloalkyl_(C≤8), og alkoksy_(C≤8).
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori R₃ er metoksy, etoksy, isopropoksy, tert-butoksy eller -O-sykloheksyl.
8. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-5, hvori R₃ er alkylamino_(C≤8).
9. Forbindelse ifølge krav 8, hvori R₃ er metylamino, etylamino, isopropylamino, tert-butylamino eller sykloheksylamino.
10. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-5, hvori R₃ er substituert alkylamino_(C≤8).
11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori R₃ er 2,2,2-trifluoretylamino, -NHCH₂C(O)OCH₃ eller -NHCH₂C(O)OH.
12. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-5, hvori R₃ er dialkylamino_(C≤8).
13. Forbindelse ifølge krav 12, hvori R₃ er dimetylamino.
14. Forbindelse ifølge krav 1, i tillegg definert som:





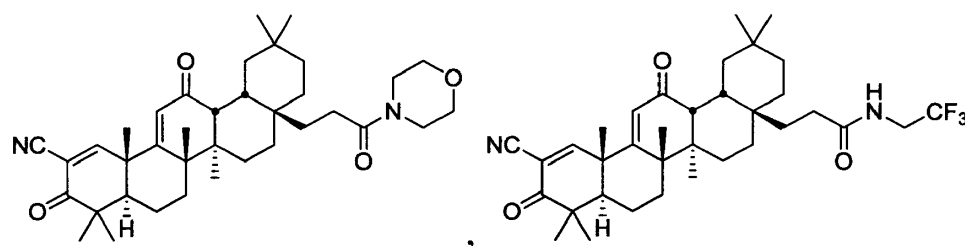
5



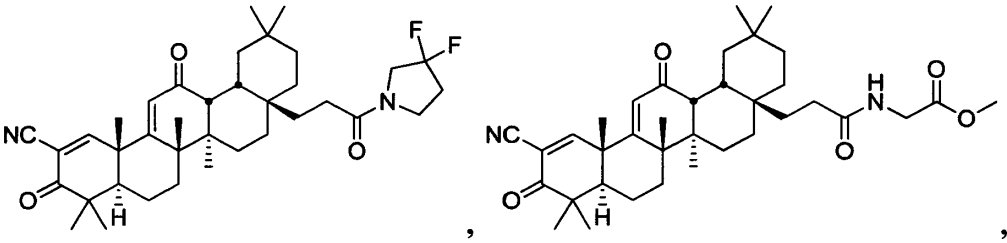
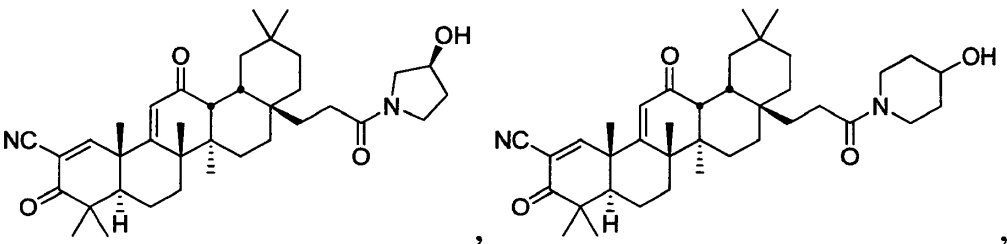
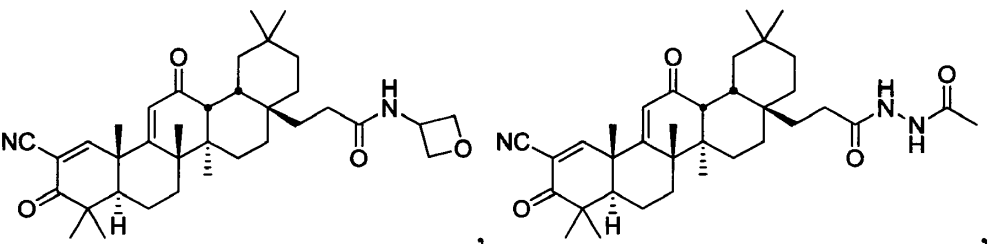
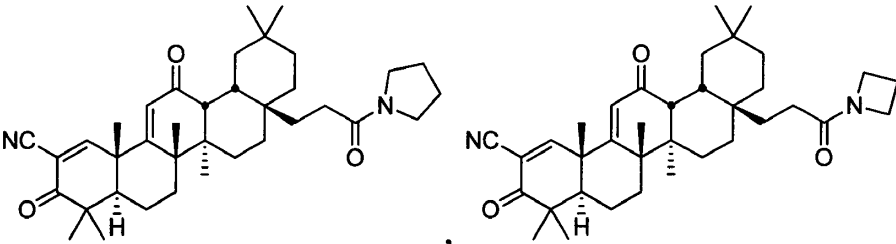
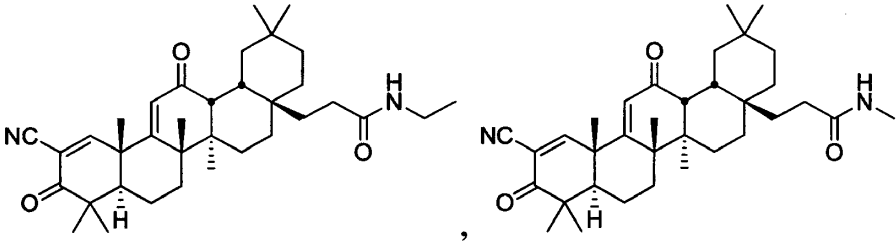
, or

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av enhver med disse formlene.

10 15. Forbindelse ifølge krav 1, i tillegg definert som:



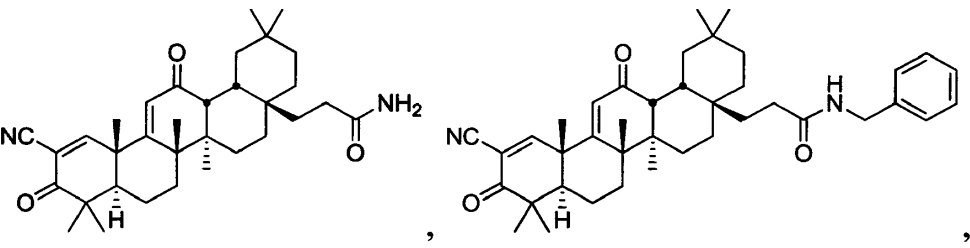
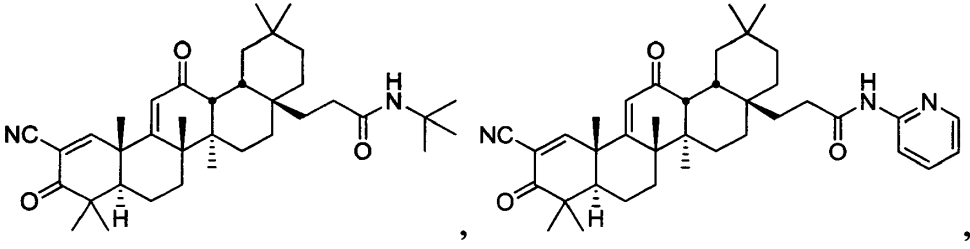
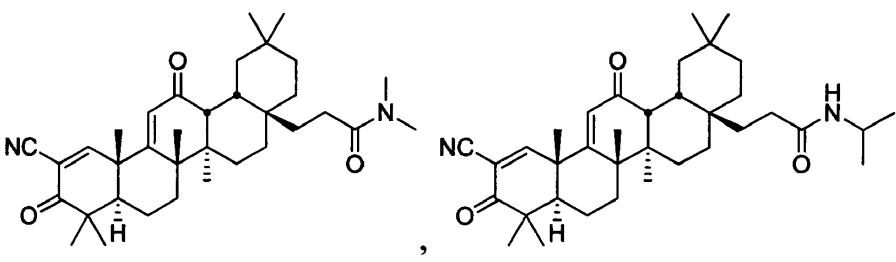
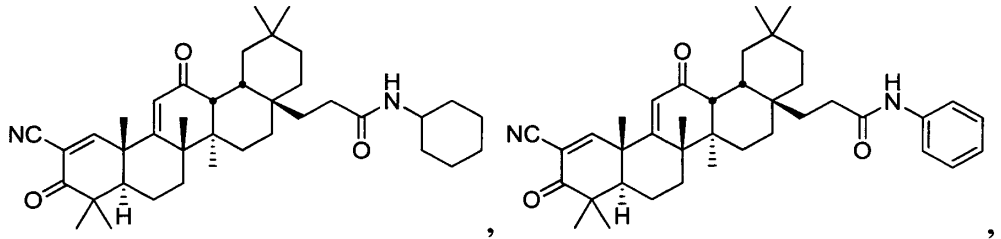
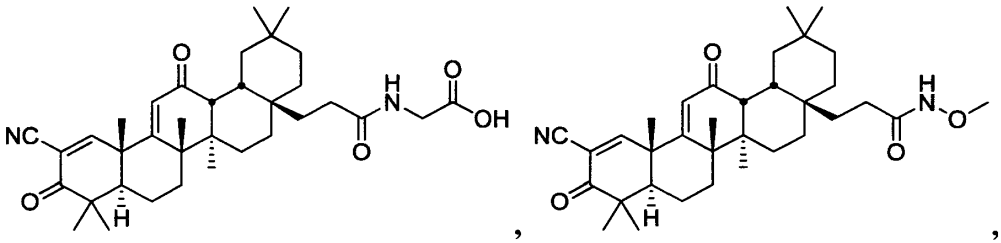
6



5

10

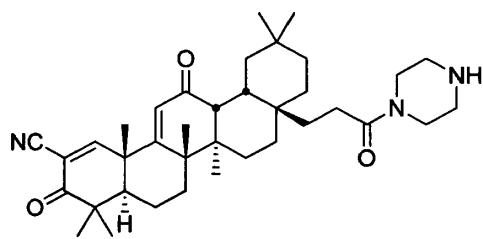
7



5

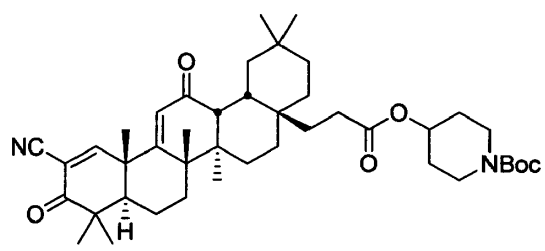
10 eller

8

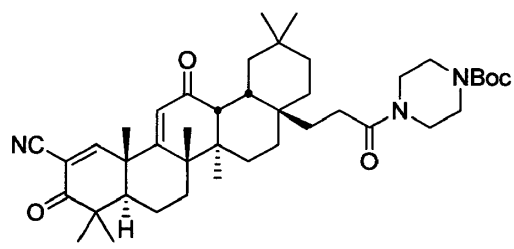


eller et farmasøytisk akseptabelt salt av enhver med disse formlene.

16. Forbindelse ifølge krav 1, i tillegg definert som:

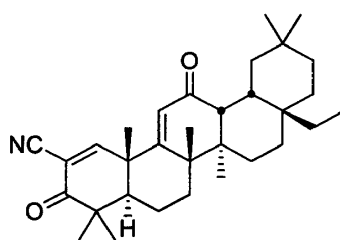


5

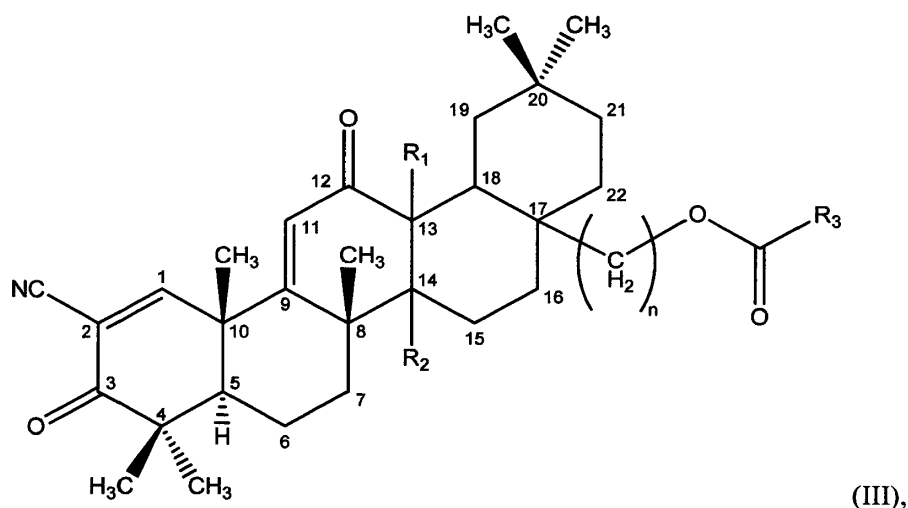


eller et farmasøytisk akseptabelt salt av enhver med disse formlene.

17. Forbindelse med formelen:



10 18. Forbindelse med formelen:



hvor:

n er 1 til 6;

R₁ og R₂ er hver uavhengig -H, -OH, metyl, eller som definert under; og

5 R₃ er:

amino eller -NHOH; eller

N-heteroaryl_(C≤8), N-heterosykloalkyl_(C≤8), alkylamino_(C≤8), dialkylamino_(C≤8),
 alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), aralkylamino_(C≤8),
 heteroarylamino_(C≤8), heterosykloalkylamino_(C≤8), alkylsulfonylainino_(C≤8), amido_(C≤8), -
 10 NH-amido_(C≤8), eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene; eller

R₃ og R₁, tatt sammen, er -NR_a-, hvori R_a er hydrogen, alkyl_(C≤4) eller sykloalkyl_(C≤4);
 eller

R₃ og R₂, tatt sammen, er -NR_a-, hvori R_a er hydrogen, alkyl_(C≤4) eller sykloalkyl_(C≤4);

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; og hvori

15 i de substituerte versjonene av N-heteroaryl_(C≤8), alkylamino_(C≤8), dialkylamino_(C≤8),
 alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), aralkylamino_(C≤8),
 heterosykloalkylamino_(C≤8), heteroarylamino_(C≤8), alkylsulfonylamino_(C≤8), amido_(C≤8),
 eller -NH-amido_(C≤8), har ett eller flere hydrogenatomer blitt uavhengig erstattet
 med -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -
 20 C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, eller -S(O)₂NH₂;

i den substituerte versjonen av N-heterosykloalkyl_(C≤8), har ett eller flere
 hydrogenatomer blitt uavhengig erstattet med -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H,

-CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ eller -C(O)OC(CH₃)₃;

5 betegnelsen "aryl" viser til en monovalent aromatisk gruppe med et aromatisk karbonatom som festepunkt som danner en del av én eller flere seks-leddede aromatiske ringstrukturer, hvori ringatomene alle er karbon, og hvori, dersom flere enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, og hvori én eller flere alkyl- eller aralkylgrupper kan være festet til den første aromatiske ringen eller enhver ekstra aromatisk ring til stede, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen;

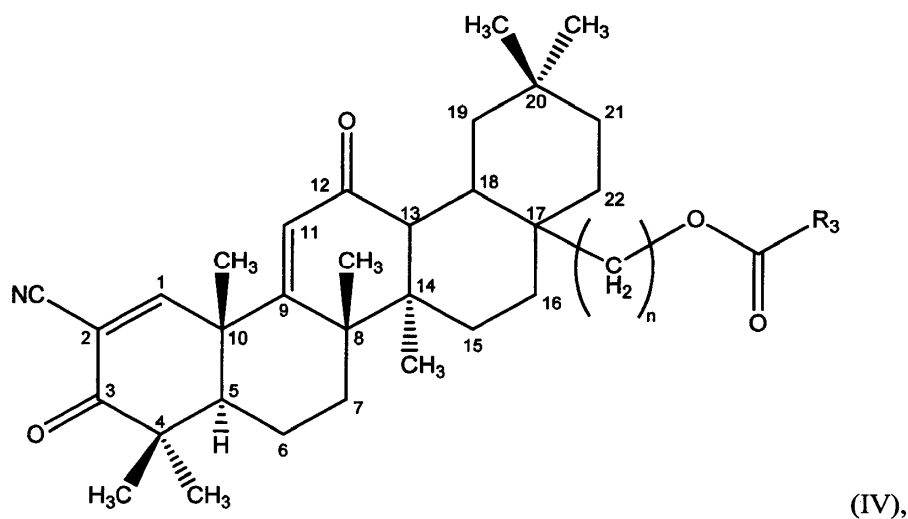
10 betegnelsen "heteroaryl" viser til en monovalent aromatisk gruppe med et aromatisk karbonatom eller nitrogenatom som festepunkt, hvori karbonatomet eller nitrogenatomet danner en del av én eller flere aromatiske ringstrukturer hvori minst ett av ringatomene er nitrogen, oksygen eller svovel, hvori heteroarylgruppen ikke består av andre atomer enn karbon, hydrogen, aromatisk nitrogen, aromatisk
15 oksygen og aromatisk svovel, hvori dersom flere enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, og hvori én eller flere alkyl-, aryl- og/eller aralkylgrupper kan være festet til den aromatiske ringen eller det aromatiske ringsystemet, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen; betegnelsen "N-heteroaryl" viser til en heteroarylgruppe med et nitrogenatom som festepunkt;

20 betegnelsen "heterosykloalkyl" viser til en monovalent ikke-aromatisk gruppe med et karbonatom eller nitrogenatom som festepunkt, nevnte karbonatom eller nitrogenatom danner en del av én eller flere ikke-aromatiske ringstrukturer hvori minst ett av ringatomene er nitrogen, oksygen eller svovel, hvori heterosykloalkylgruppen ikke består av andre atomer enn karbon, hydrogen,
25 nitrogen, oksygen og svovel, hvori, dersom flere enn én ring er til stede, kan ringene være kondenserte eller ikke-kondenserte, hvori én eller flere alkylgrupper kan være festet til ringen eller ringsystemet, dersom tillatt av karbonantallsbegrensningen, og hvori én eller flere dobbeltbindinger kan være til stede i ringen eller ringsystemet, forutsatt at den resulterende gruppen forblir ikke-aromatisk; betegnelsen "N-heterosykloalkyl" viser til en heterosykloalkylgruppe med et nitrogenatom som
30 festepunkt;

betegnelsen "alkoksy" når brukt uten den "substituerte" modifikatoren, viser til gruppen -OR, hvori R er alkyl eller sykloalkyl; og

betegnelsen "dialkylamino" viser til gruppen -NRR', hvori R og R' kan være identiske eller forskjellige alkyl- eller sykloalkylgrupper, eller R og R' kan være tatt sammen til å representere alkandiyl.

19. Forbindelse ifølge krav 18, i tillegg definert som:



hvor:

n er 1 til 6; og

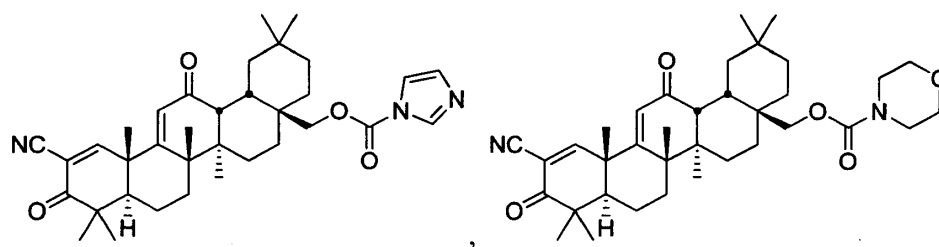
R₃ er:

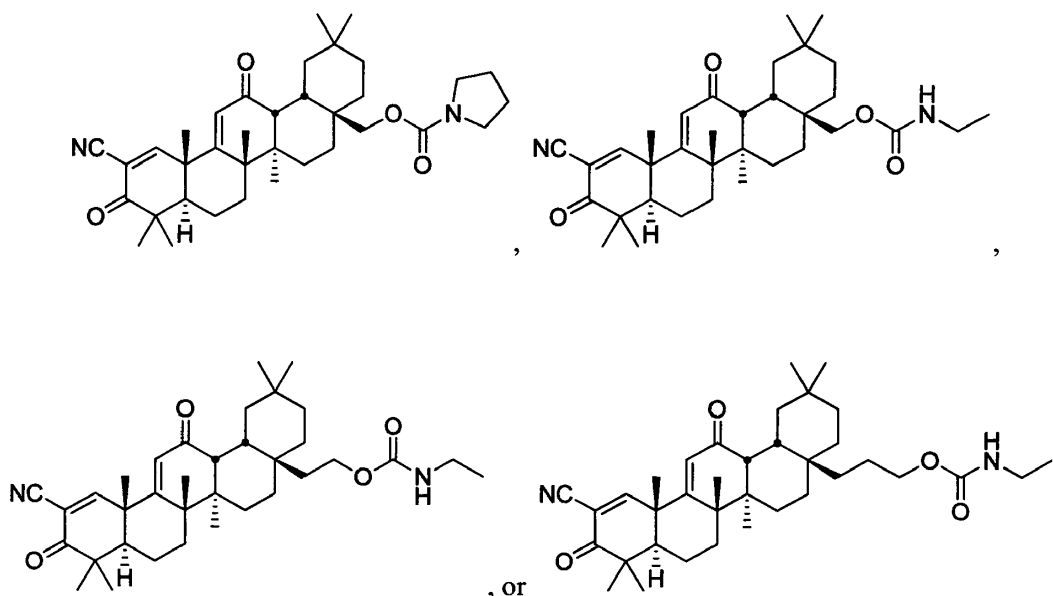
amino eller -NHOH; eller

N-heteroaryl_(C≤8), N-heterosykloalkyl_(C≤8), alkylamino_(C≤8), dialkylamino_(C≤8),
 alkenylamino_(C≤8), alkoksyamino_(C≤8), arylamino_(C≤8), aralkylamino_(C≤8),
 heteroarylamino_(C≤8), heterosykloalkylamino_(C≤8), alkylsulfonylamino_(C≤8), amido_(C≤8), -
 NH-amido_(C≤8), eller en substituert versjon av enhver av disse gruppene;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

20. Forbindelse ifølge krav 18, i tillegg definert som:





eller et farmasøytisk akseptabelt salt av enhver med disse formlene.

5 21. Farmasøytisk blanding omfattende:

a) forbindelsen ifølge ett av kravene 1-20; og

b) et hjelpestoff.

22. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-20 for anvendelse som et medikament.

23. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-20 for anvendelse i behandling og/eller forebygging av en
 10 sykdom eller lidelse, hvori sykdommen eller lidelsen er kreft, komplikasjoner fra lokalisert eller hel-
 kroppslig eksponering for ioniserende stråling, mukositt som resulterer fra strålingsterapi eller
 kjemoterapi, autoimmunsykdommer, kardiovaskulære sykdommer inkludert aterosklerose, iskemi-
 reperfusjonsskade, akutt og kronisk organsvikt inkludert nyresvikt og hjertesvikt, respiratoriske
 sykdommer, diabetes og komplikasjoner fra diabetes, alvorlige allergier, transplantatavvisning,
 15 transplantat-versus-vert-sykdom, neurodegenerative sykdommer, sykdommer i øyet og i retina,
 akutt og kronisk smerte, degenerative knokkelsykdommer inkludert osteoartritt og osteoporose,
 inflammatoriske tarmsykdommer, dermatitt og andre hudsykdommer, sepsis, forbrenninger,
 slaglidelser eller nevropsykiatriske lidelser.

24. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-20 for anvendelse i behandling og/eller forebygging av en
 20 sykdom eller lidelse, hvori sykdommen eller lidelsen er inflammasjon, Alzheimers sykdom,
 Parkinsons sykdom, multipel sklerose, autisme, amyotrofisk lateral sklerose, Huntingtons sykdom,
 og en autoimmunsykdom, slik som reumatoid artritt, lupus, Crohns sykdom eller psoriasis.