



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2903991 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C07D 217/24 (2006.01)</i>	<i>C07D 409/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/437 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/04 (2006.01)</i>
<i>C07D 213/64 (2006.01)</i>	<i>C07D 413/14 (2006.01)</i>
<i>C07D 223/10 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/04 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/04 (2006.01)</i>
<i>C07D 401/14 (2006.01)</i>	<i>C07D 495/04 (2006.01)</i>
<i>C07D 405/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 498/04 (2006.01)</i>
<i>C07D 405/14 (2006.01)</i>	<i>C07D 513/04 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.16
(86)	European Application Nr.	13843717.3
(86)	European Filing Date	2013.10.01
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.12
(30)	Priority	2012.10.02, US, 201261709075 P 2013.03.12, US, 201361777499 P 2013.08.30, US, 201361872157 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	Intermune, Inc., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005, USA
(72)	Inventor	BUCKMAN, Brad Owen, 2042 Leimert Boulevard, Oakland, CA 94602, USA NICHOLAS, John Beamond, 828 Sovereign Way, Redwood City, CA 94065, USA RAMPHAL, Johnnie Y., 34655 Skylark DriveApt. 126, Union City, CA 94587, USA EMAYAN, Kumaraswamy, 555 Pierce Street1424, Albany, CA 94706, USA SEIWERT, Scott D., 1931 3rd Avenue W., Seattle, WA 98119, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-FIBROTIC PYRIDINONES**

(56) References

Cited:

EP-A1- 1 544 194
WO-A1-2005/123687
US-A1- 2011 105 509
US-A1- 2004 063 955
DE-A1- 2 143 744

DE-A1- 2 112 026

WO-A1-2012/120195

WO-A1-2012/000595

WO-A1-2010/088177

WO-A1-2010/085805

WO-A1-2009/149188

WO-A1-2008/077550

WO-A1-2006/072039

WO-A1-2006/072037

CHEMICAL ABSTRACTS, 16 September 2003, Columbus, Ohio, US; abstract no. 586387-14-6, '1-Benzyl-4-(benzylthio)-5-methylpyridin-2(1H)-one' XP055255480

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

DONG, DEWEN ET AL: "Method for synthesizing furan[3,2-c]pyridin-4(5h)-one compound",

XP002760130, retrieved from STN Database accession no. 2011:1626681 & DONG, DEWEN

ET AL: "Method for synthesizing furan[3,2-c]pyridin-4(5h)-one compound", FANING ZHUANLI

SHENQING, 11PP. CODEN: CNXXEV, 14 December 2011 (2011-12-14),

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

JONES, RAYMOND C. F. ET AL: "New methodologies for the synthesis of 3- acylpyridone

metabolites", XP002756232, retrieved from STN Database accession no. 2010:416736 &

JONES, RAYMOND C. F. ET AL: "New methodologies for the synthesis of 3- acylpyridone

metabolites", SYNLETT , (4), 654-658 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2010, DOI:

10.1055/S-0029-1219341 10.1055/S-0029-1219341

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

SHIGA, FUTOSHI ET AL: "Preparation of 4-(substituted aryl)-5-hydroxyisoquinolinone

derivatives as poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors", XP002756231, retrieved from STN

Database accession no. 2004:252487 & SHIGA, FUTOSHI ET AL: "Preparation of 4-(substituted

aryl)-5-hydroxyisoquinolinone derivatives as poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors", PCT INT.

APPL., 134 PP. CODEN: PIXXD2, 2004,

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

ASANO, JUN ET AL: "4-Aryl-5- hydroxyisoquinolinones , their preparation, and poly(ADP-ribose)

polymerase inhibitors containing them", XP002756230, retrieved from STN Database accession

no. 2004:117844 & ASANO, JUN ET AL: "4-Aryl-5- hydroxyisoquinolinones , their preparation,

and poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors containing them", JPN. KOKAI TOKKYO KOHO, 73

PP. CODEN: JKXXAF, 2004,

CHEMICAL ABSTRACTS, 01 April 2008, Columbus, Ohio, US; abstract no. 1011358-02-3, '1-

cyclopropyl-N-[1-(diethylamino)ethyl]-1 ,2,5,6,7,8-hexahydro-4-hydroxy-2-oxo-3-

quinolinecarboxamide' XP055255487

GABRIELLA GENTILE ET AL: "Identification of 2-(4-pyridyl)thienopyridinones as GSK-3

inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM,

NL, vol. 21, no. 16, 11 June 2011 (2011-06-11) , pages 4823-4827, XP028267756, ISSN: 0960-

894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.06.050 [retrieved on 2011-06-29]

CLIVE D L J ET AL: "Studies related to furopyridinone antibiotics. Synthesis of 2-epi-CJ-16,170",

TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 51, 16

December 2002 (2002-12-16), pages 10243-10250, XP004396883, ISSN: 0040-4020, DOI:

10.1016/S0040-4020(02)01357-1

AO ZHANG ET AL: "Convenient Synthesis of 2,7-Naphthyridine Lophocladines A and B and their

Analogues", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 6, 10 October 2007

(2007-10-10), pages 916-919, XP55263597, US ISSN: 1520-4766, DOI: 10.1021/cc700135h

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

AOKI, DAIGO: "Electroluminescent devices", XP002756228, retrieved from STN Database

accession no. 2000:723577 & AOKI, DAIGO: "Electroluminescent devices", JPN. KOKAI

TOKKYO KOHO, 14 PP. CODEN: JKXXAF, 2000,

QINGHUA LOU ET AL.: 'Design, synthesis and antifibrotic activities of carbohydrate- modified 1-

(substituted aryl)-5-trifluoromethyl-2(1H)pyridones' MOLECULES vol. 17, no. 1, 17 January

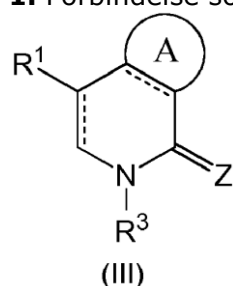
2012, pages 884 - 896, XP055239378

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
SELLSTEDT, MAGNUS ET AL: "A three - component reaction forming naphthyridones -
synthesis of lophocladine analogs", XP002756229, retrieved from STN Database accession no.
2011:1110104 & SELLSTEDT, MAGNUS ET AL: "A three - component reaction forming
naphthyridones - synthesis of lophocladine analogs", ORGANIC LETTERS , 13(19), 5278-5281
CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7052, 2011, DOI: 10.1021/OL202080X 10.1021/OL202080X

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/>

EP 2903991

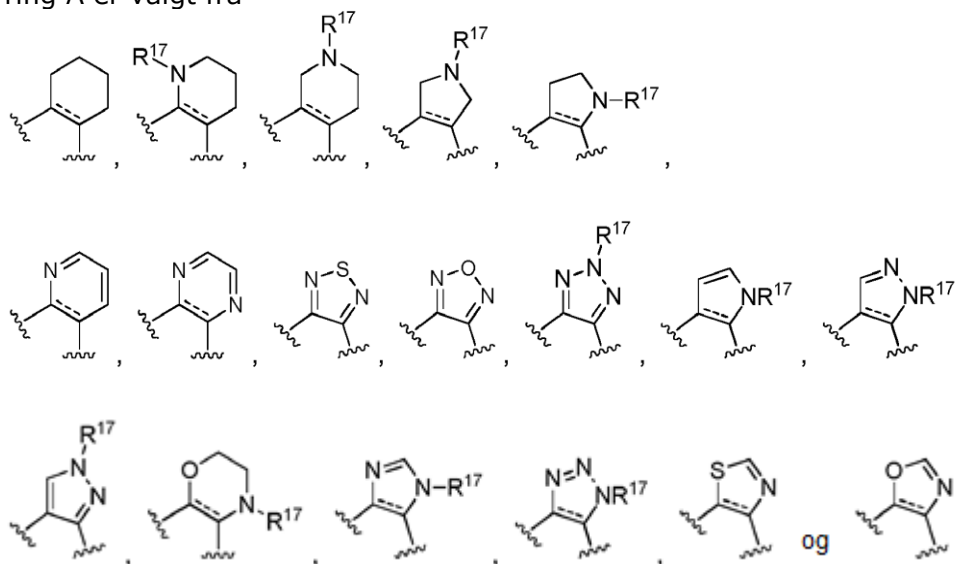
1

Patentkrav**1.** Forbindelse som har strukturen med formel (III):

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R^1 er valgt fra gruppen bestående av brom, fluor, metyl eventuelt substituert med én eller flere R^4 , fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^4 , pyridazinyl eventuelt substituert med én eller flere R^4 og pyrazolyl eller 1-metyl-pyrazolyl eventuelt substituert med én eller flere R^4 ;

10 R^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^9 ;
ring A er valgt fra



15

hver eventuelt substituert med én eller flere R^4 ; og hvori hver R^{17} er uavhengig valgt fra hydrogen, eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{3-6} -sykloalkyl, eventuelt substituert C_{2-8} -alkoksyalkyl, eventuelt substituert C-karboksy, acyl, C_{6-10} -aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} eller C_{7-14} -aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} ;

20

- hver R^4 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -OH, -C(O) R^8 , -SO₂ R^{16} , eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl, eventuelt substituert C₁₋₆-alkoksy, eventuelt substituert C₆₋₁₀-aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , C₇₋₁₄-aralkyl
 5 eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , 5-10-leddet heteroaryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} eller uavhengig to geminale R^4 sammen er okso; hver R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av cyano, fluor, klor, metyl, etyl, etoksy, metoksy, trifluormetyl, trifluormetoksy og difluormetoksy; R^{14} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₆₋₁₀-aryl og -C(O) R^8 ;
 10 R^{15} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₆₋₁₀-aryl og -C(O) R^8 ;
 hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl, C₆₋₁₀-aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , C₇₋₁₄-aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , -NR¹²R¹³ og -OR⁵;
 15 hver R^{12} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl, C₆₋₁₀-aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} og C₇₋₁₄-aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} ;
 20 hver R^{13} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl, C₆₋₁₀-aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} og C₇₋₁₄-aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} ;
 25 hver R^5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl, eventuelt substituert C₂₋₈-alkoksyalkyl, C₆₋₁₀-aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , C₇₋₁₄-aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} og -(CH₂)_n-(3-10-leddet heterosyklyl) eventuelt substituert med én eller flere R^{10} ;
 30 hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C₁₋₆-alkyl, eventuelt substituert C₂₋₆-alkenyl og eventuelt substituert C₂₋₆-alkynyl eller uavhengig to geminale R^{10} sammen er okso;

EP 2903991

3

hver R^{11} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{2-6} -alkenyl, eventuelt substituert C_{2-6} -alkynyl og eventuelt substituert C_{1-6} -alkoksy;

5 hver R^{16} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert C_{2-6} -alkenyl, eventuelt substituert C_{2-6} -alkynyl, C_{6-10} -aryl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , C_{7-14} -aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} , $-NR^{12}R^{13}$ og $-OR^5$;

Z er oksygen;

hver n er uavhengig et heltall fra 0 til 4; og

10 bindingene representert av en sammenhengende og stiplet linje er uavhengig valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding og en dobbeltbinding, forutsatt at når ring A er valgt fra eventuelt substituert pyrrolyl eller eventuelt substituert dihydropyrrolidinyll, R^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^9 og Z er O; da er R^1 ikke brom, fluor, 3-metoksyfenyl eller 3,5-dimetoksyfenyl;

15 når ring A er pyridyl, R^1 er eventuelt substituert fenyl og Z er O; da er R^3 ikke halogensubstituert fenyl;

når ring A er eventuelt substituert pyrimidyl, R^3 er fenyl og Z er O; da er R^1 ikke metyl;

20 når ring A er eventuelt substituert furanyl, R^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^9 og Z er O; da er R^1 ikke fluor;

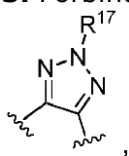
når ring A er eventuelt substituert pyrrolyl, R^3 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere R^9 og Z er O; da er R^1 ikke metyl;

når ring A er tetrahydrofuranyl, R^3 er fenyl og Z er O; da er R^1 ikke metyl eller fenyl; og

25 når ring A er pyradizinyll, R^3 er 4- NO_2 -fenyl og Z er O; da er R^1 ikke metyl.

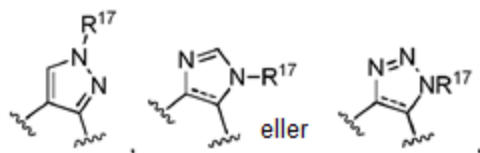
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^1 er valgt fra fenyl, pyridazinyll, pyrazolyl eller 1-metyl-pyrazolyl, hver eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

30 **3.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori ring A er valgt fra



EP 2903991

4

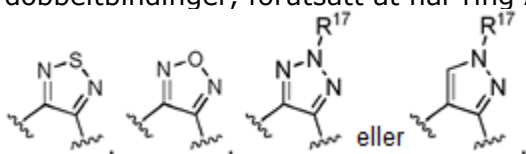


hver eventuelt substituert med én eller flere R^4 .

5 **4.** Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R^{17} er valgt fra hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, syklopropyl, $-(CH_2)_2F$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_2OC_3H_7$, $-C(O)O-t-Bu$, $-C(O)CH_3$ eller benzyl.

10 **5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^4 er valgt fra halogen, eventuelt substituert C_{1-6} -alkyl eller C_{7-14} -aralkyl eventuelt substituert med én eller flere R^{11} eller to geminale R^4 sammen er okso.

15 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori bindingene representert ved en sammenhengende og stiplet linje i formel (III) er dobbeltbindinger, forutsatt at når ring A er

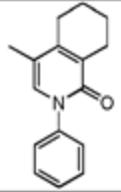
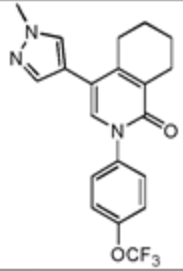
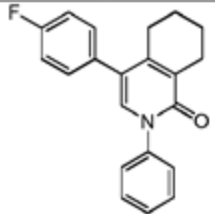
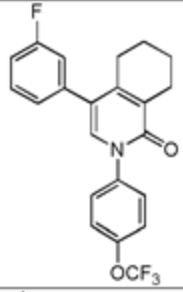
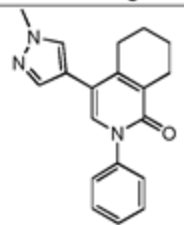
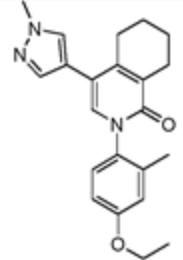
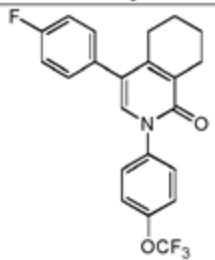


er én av bindingene representert ved en sammenhengende og stiplet linje, en enkeltbinding.

20 **7.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av **forbindelser 29-63, 392-400, 568, 569, 571-574, 577, 579-584, 586-589, 591-594, 596-608, 614, 615, 617, 619, 620, 624-626, 631, 634-636, 640, 642-654, 657-661, 665, 669-687** og **689-695** som vist i tabellen under eller farmasøytisk akseptable salter derav.

EP 2903991

5

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
29		33	
30		34	
31		35	
32			

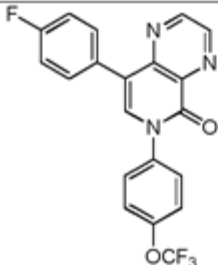
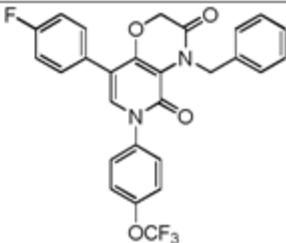
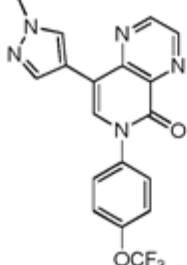
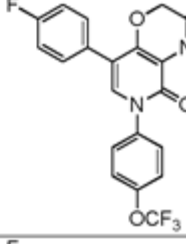
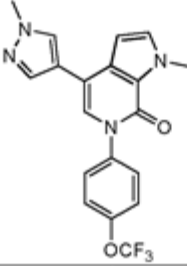
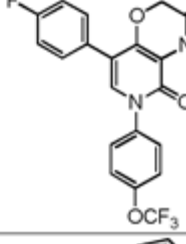
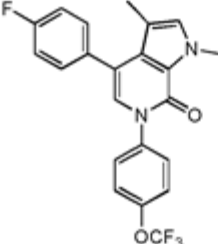
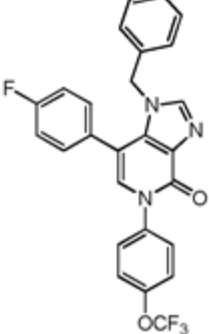
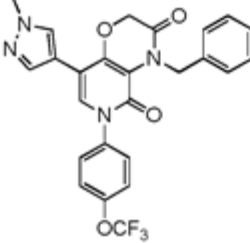
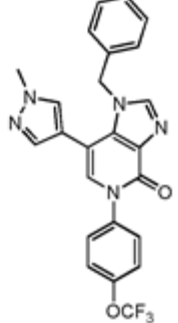
EP 2903991

6

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
36		41	
37		42	
38		43	
39		44	
40		45	

EP 2903991

7

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
46		51	
47		52	
48		53	
49		54	
50		55	

EP 2903991

8

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
56		61	
57		62	
58		63	
59		392	
60		393	

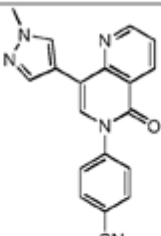
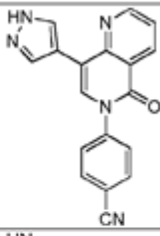
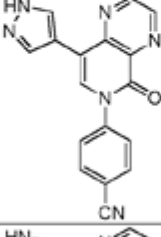
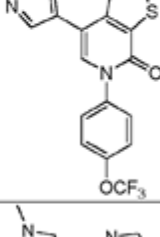
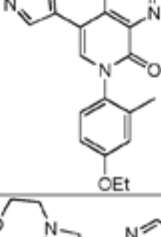
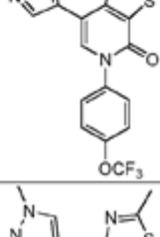
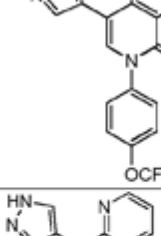
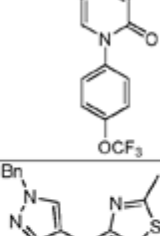
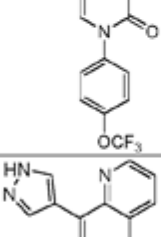
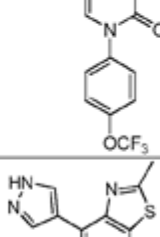
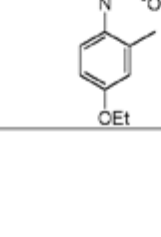
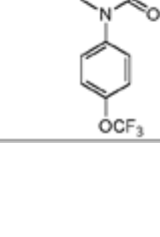
EP 2903991

9

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
394		399	
395		400	
396		568	
397		569	
398		571	

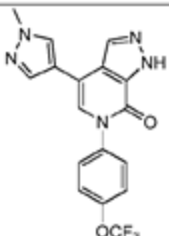
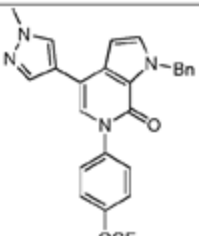
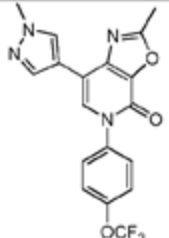
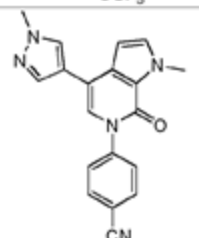
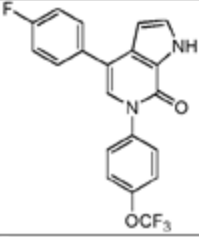
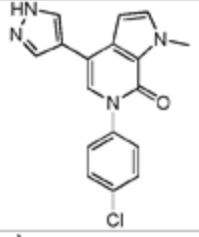
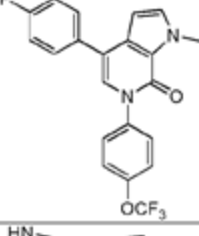
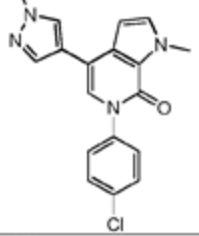
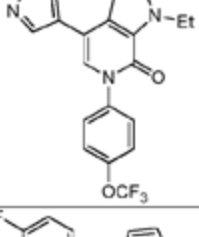
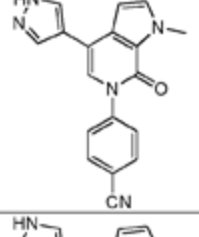
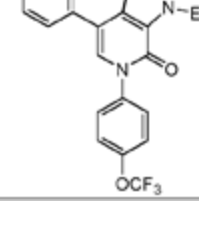
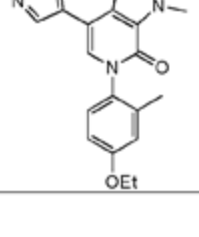
EP 2903991

10

Forbindelse nr	Struktur	Forbindelse nr	Struktur
572		581	
573		582	
574		583	
577		584	
579		586	
580		587	

EP 2903991

11

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
588		596	
589		597	
591		598	
592		599	
593		600	
594		601	

EP 2903991

12

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
602		608	
603		614	
604		615	
605		617	
606		619	
607			

EP 2903991

13

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
620		634	
624		635	
625		636	
626		640	
631		642	

EP 2903991

14

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
643		648	
644		649	
645		650	
646		651	
647		652	
		653	

EP 2903991

15

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
654		665	
657		669	
658		670	
659		671	
660		672	
661			

EP 2903991

16

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
673		678	
674		679	
675		680	
676		681	
677		682	

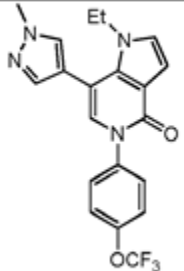
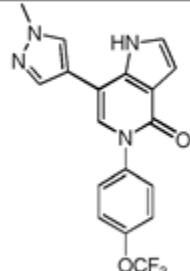
EP 2903991

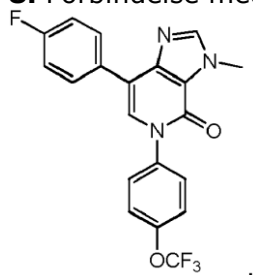
17

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
683		689	
684		690	
685		691	
686		692	
687		693	

EP 2903991

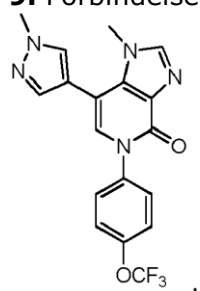
18

Forbindelse #	Struktur	Forbindelse #	Struktur
694		695	

8. Forbindelse med struktur

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse med struktur

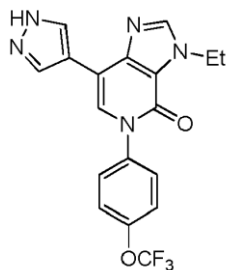
10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse med struktur

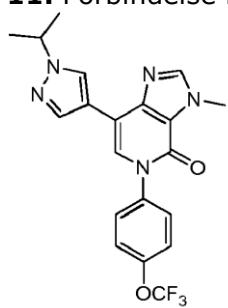
EP 2903991

19



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelse med struktur



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner, eksipient eller kombinasjon derav.

10

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, for anvendelse i behandlingen av en fibrotisk tilstand.

15