



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2935258 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

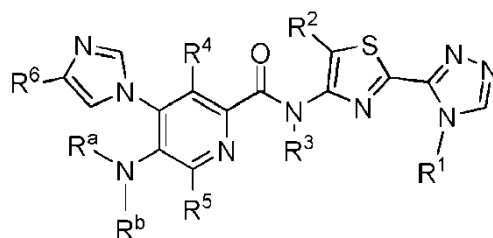
(21)	Translation Published	2017.03.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.02
(86)	European Application Nr.	13818940.2
(86)	European Filing Date	2013.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.28
(30)	Priority	2012.12.21, US, 201261740777 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	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA
(72)	Inventor	NOTTE, Gregory, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS APOPTOSIS SIGNAL- REGULATING KINASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/003387 US-A1- 2011 009 410

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):

5



(I)

hvor:

- 10 R^1 er C_1 - C_3 alkyl eller C_3 - C_6 sykloalkyl, hvor alkyl eller sykloalkyl er eventuelt substituert med ett til tre halogenatomer;
 R^2 er hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl, hvor alkyl eventuelt er substituert med halogen;
 R^3 er hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl;
 R^4 er hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl;
15 R^5 er hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, OR^a eller $-NHR^a$;
 R^6 er hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, eller C_3 - C_6 cykloalkyl hvori cykloalkyl er eventuelt substituert med C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl, eller ett eller to halogenatomer;
 R^a og R^b er uavhengig hydrogen, C_1 - C_3 alkyl eller R^a og R^b kombineres med det
20 nitrogenatom til hvilket de er bundet, for å danne en 4-6-leddet heterocyklisk ring eventuelt inneholdende et oksygen- eller et nitrogenatom i ringen;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

25 **2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

- R^1 er C_1 - C_3 alkyl eller C_3 - C_6 sykloalkyl, hvor alkyl eller sykloalkyl er eventuelt substituert med ett til tre halogenatomer;
 R^2 er hydrogen;
30 R^3 er hydrogen;
 R^4 og R^5 er begge hydrogen;
 R^6 er C_1 - C_3 alkyl, eller C_3 - C_6 sykloalkyl;

R^a og R^b er uavhengig av hverandre hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl; eller R^a og R^b kombineres med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, for å danne en 4-6-leddet heterocyklisk gruppe eventuelt inneholdende et oksygenatom i ringen; hvor den heterosykliske gruppe er ytterligere substituert med én eller to grupper uavhengig valgt fra C_1 - C_3 alkyl og hydroksyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

R^1 er C_1 - C_3 alkyl eller syklopropyl, hvori alkylgruppen er substituert med tre fluoratomer;

R^2 er hydrogen;

R^3 er hydrogen;

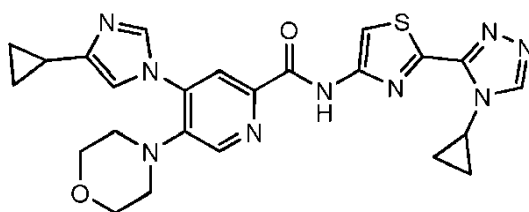
R^4 og R^5 er begge hydrogen;

R^6 er syklopropyl;

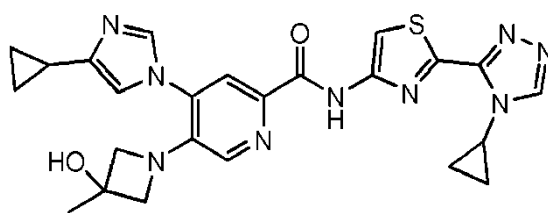
R^a og R^b er begge C_1 - C_3 alkyl, eller R^a og R^b sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, danner en 4-6-leddet heterocyklisk gruppe eventuelt inneholdende et oksygenatom i ringen; hvor den heterosykliske gruppe er ytterligere substituert med én eller to grupper valgt fra C_1 - C_3 alkyl og hydroksyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

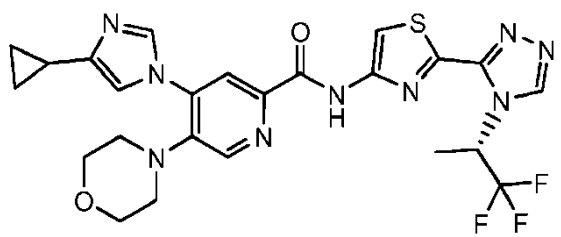
4. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av



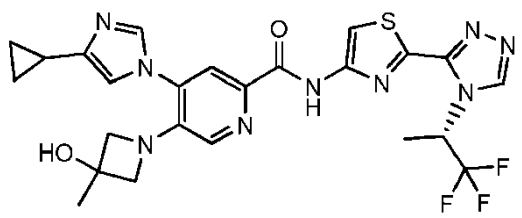
nemlig 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-tiazol-4-yl)-5-morfolinopikolinamid;



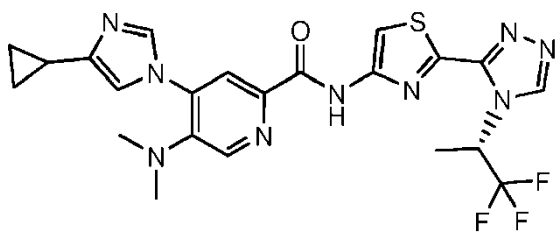
nemlig 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)-5-(3-hydroksy-3-methylazetidin-1-yl)pikolinamid;



nemlig (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-morfolino-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid;

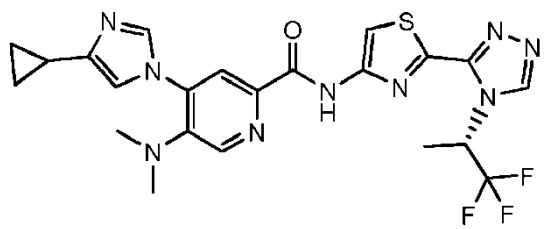


nemlig (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(3-hydroksy-3-metylazetidin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid; og



nemlig (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(dimetylamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller enantiomer derav.

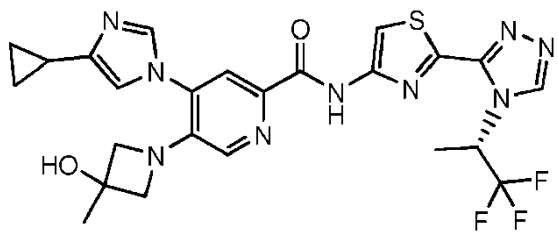
5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor forbindelsen er



5 nemlig (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(dimethylamino)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)picolinamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller enantiomer derav.

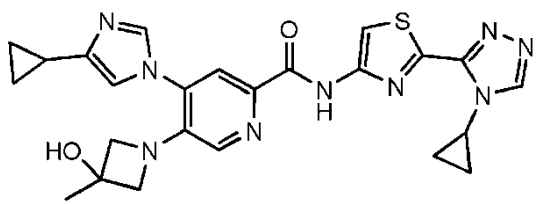
6. Forbindelse ifølge krav 4, hvor forbindelsen er

10



15 nemlig (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(3-hydroksy-3-metylazetidin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)picolinamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller enantiomer derav.

7. Forbindelse ifølge krav 4, hvor forbindelsen er



20

20 nemlig 4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-cyklopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)-5-(3-hydroksy-3-metylazetidin-1-yl)picolinamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller enantiomer derav.

25 **8.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor

R^1 er C_1 - C_3 alkyl eller cyklopropyl, hvori alkyl eller cyklopropyl, eventuelt substituert med ett til tre fluoratomer;

R^2 er hydrogen;

R^3 er hydrogen;

5 R^4 og R^5 er begge hydrogen;

R^6 er C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 halogenalkyl eller cyklopropyl, hvori cyklopropyl er substituert med ett eller to fluoratomer;

R^a og R^b er kombinert med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, for å danne en heterocyklisk gruppe valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny; hvor den heterosykliske gruppe er ytterligere substituert med én eller to grupper valgt fra C_1 - C_3 alkyl og hydroksyl;
 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor

15 R^1 er metyl, etyl, propyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, fluoretyl, difluoretyl, trifluoretyl, fluorpropyl, difluorpropyl, trifluorpropyl, fluorcyklopropyl, difluorcyklopropyl, eller cyklopropyl;

R^2 er hydrogen;

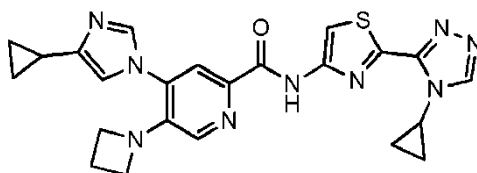
R^3 er hydrogen;

20 R^4 og R^5 er begge hydrogen;

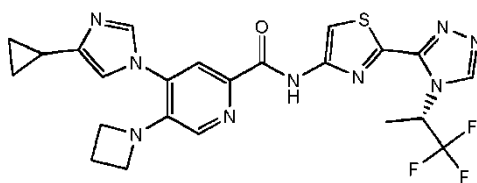
R^6 er metyl, etyl, propyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, fluoretyl, difluoretyl, trifluoretyl, fluorpropyl, difluorpropyl, trifluorpropyl, fluorcyklopropyl, difluorcyklopropyl, eller cyklopropyl;

R^a og R^b er kombinert med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, for å danne en heterocyklisk gruppe valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny; hvor den heterosykliske gruppe er ytterligere substituert med én eller to grupper valgt fra metyl, etyl, propyl, og hydroksyl;
 25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

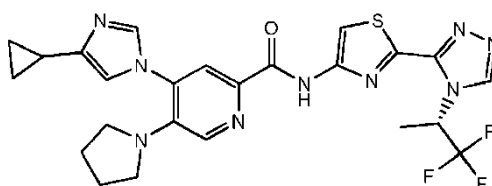
30 **10.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:



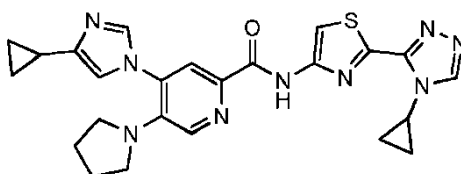
35 5-(azetidin-1-yl)-4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-tiazol-4-yl]-pyridin-2-karboksamid;



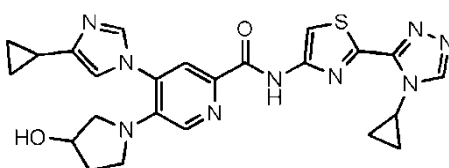
(S)-5-(azetidin-1-yl)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)picolinamid;



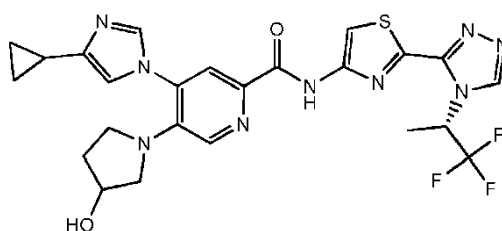
(S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)picolinamid;



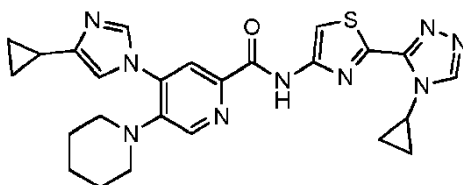
4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-5-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-karboksamid;



4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-5-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-karboksamid;

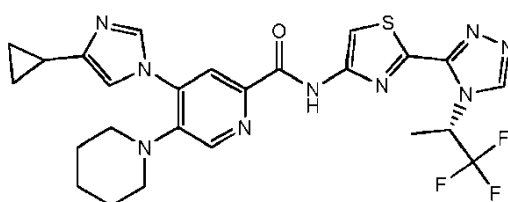


4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-N-(2-(4-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid;



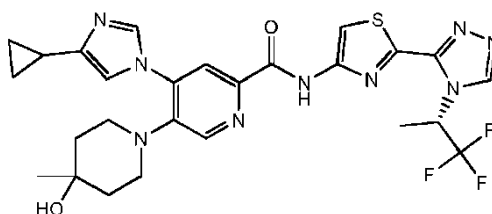
5

4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-5-piperidin-1-ylpyridin-2-karboksamid;



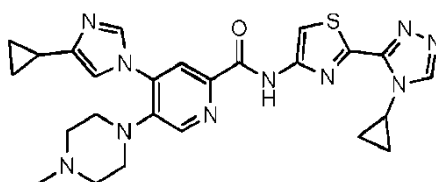
10

(S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid;



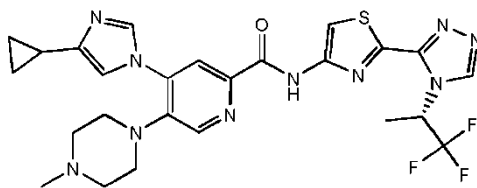
15

(S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(4-hydroksy-4-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid;

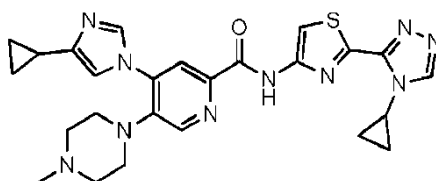


20

4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-5-(4-hydroksy-4-metylpiperidin-1-yl)-pyridin-2-karboksamid;



5 (S)-4-(4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(4-metylperazin-1-yl)-N-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiazol-4-yl)pikolinamid; og



10 4-(4-cyklopropylimidazol-1-yl)-N-[2-(4-cyklopropyl-1,2,4-triazol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-5-(4-metylperazin-1-yl)-pyridin-2-karboksamid;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav.

15 **11.** En farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge kravene 1-10, og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens.

12. En forbindelse ifølge kravene 1-10, for anvendelse i terapi.

20 **13.** Forbindelse ifølge krav 12, hvor terapien er behandling av autoimmune sykdommer, inflammatoriske sykdommer, kardiovaskulære sykdommer (inkludert diabetes, diabetisk nefropati, og andre komplikasjoner ved diabetes), kardio- og renal-sykdommer, innbefattet nyresykdommer, fibrotiske sykdommer, luftveissykdommer (inkludert KOLS, idiopatisk lungefibrose (IPF), og akutt lungeskade), akutte og kroniske leversykdommer, og nevrodegenerative sykdommer.

25 **14.** Forbindelse ifølge krav 12, hvor terapien er behandling av kronisk nyresykdom.

15. Forbindelse ifølge krav 12, hvor terapien er behandling av lungefibrose eller nyrefibrose.