



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2956464 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01) C07F 9/38 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01) C07F 9/572 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01) C07F 9/59 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) C07F 9/655 (2006.01)

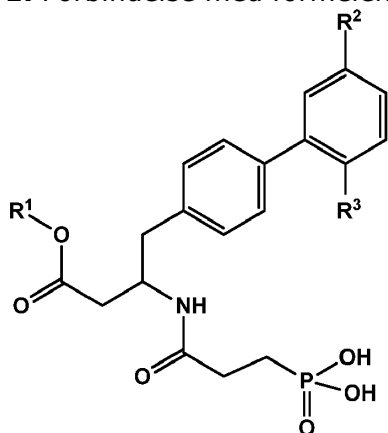
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.03.28
(86)	European Application Nr.	14707887.7
(86)	European Filing Date	2014.02.12
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.23
(30)	Priority	2013.02.14, US, 201361764679 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
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	BARNES, David, Weninger, 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA COHEN, Scott, Louis, 100 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139, US-USA RIGEL, Dean, Franklin, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **SUBSTITUTED BISPHENYL BUTANOIC PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES AS NEP (NEUTRAL ENDOPEPTIDASE) INHIBITORS**

(56) References Cited: WO-A1-2010/136493, DU H ET AL: "The sequence of Homo sapiens PAC clone RP5-1048B16 - Homo sapiens PAC clone RP5-1048B16 from 7q34-q36, complete sequence", EMBL SEQUENCE LIBRAR, 1996, XP002190258,, LOMBAERT DE S ET AL: "DUAL INHIBITION OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME BY N-PHOSPHONOMETHYL AND N-CARBOXYALKYL DIPEPTIDES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 4, no. 22, 1994, pages 2715-2720, XP000569948, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(01)80703-4, DE LOMBAERT S ET AL: "Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 - 1. Discovery and optimization of potency", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 145-150, XP004135805, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/0960-894X(94)00474-T

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 (I):**

I

5 hvori:

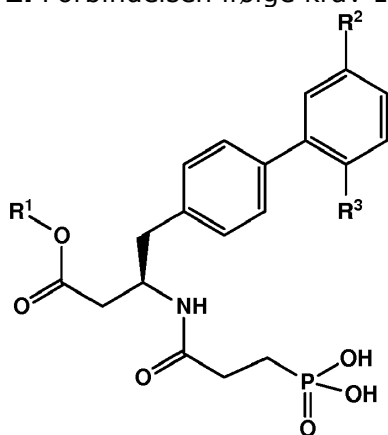
R¹ er H; -C₁₋₇alkyl eller C₆₋₁₀aryl; hvori alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av -O-C(O)-O-C₃₋₇sykloalkyl, -O-C(O)-C₃₋₇sykloalkyl, -O-C(O)-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₁₋₇alkyl, -O-C(O)-C₁₋₇alkyl, heteroaryl, heterosykl, -C(O)-heterosykl, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₇alkyl, og -C(O)N(C₁₋₇alkyl)₂;

hvor C₃₋₇sykloalkyl er en mettet eller umettet, men ikke-aromatisk, monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C₃₋₇-hydrokarbongruppe,

R² er Cl, CH₃ eller F;

R³ er H, F, Cl, CH₃ eller OCH₃ eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 med formelen II:

II

hvor:

R¹ er H; -C₁₋₇alkyl eller C₆₋₁₀aryl; hvori alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av -O-C(O)-O-C₃₋₇sykloalkyl, -O-C(O)-C₃₋₇sykloalkyl, -O-C(O)-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₁₋₇alkyl, -O-C(O)-C₁₋₇alkyl, heteroaryl, heterosyklyl, -C(O)-heterosyklyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₇alkyl, og -C(O)N(C₁₋₇alkyl)₂;

hvor C₃₋₇sykloalkyl er en mettet eller umettet, men ikke-aromatisk, monosyklisk, bisyklisk eller

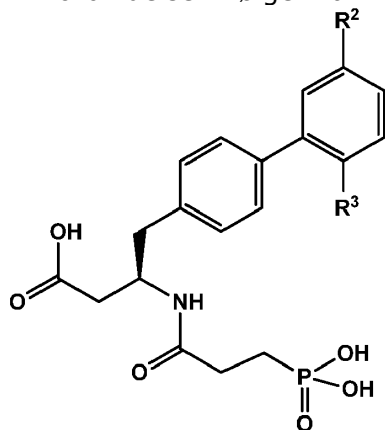
trisyklisk C₃₋₇-hydrokarbongruppe,

R² er Cl, CH₃ eller F;

R³ er H, F, Cl, CH₃ eller OCH₃ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er Cl, and R³ is F; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3 med formelen III:

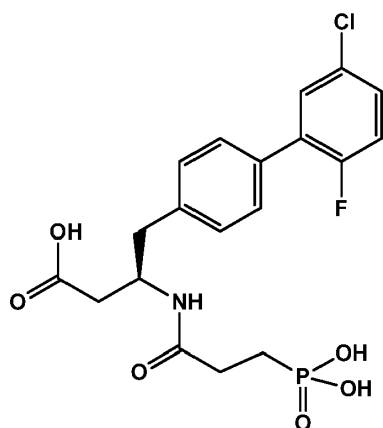


III;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 med formel IV:

3



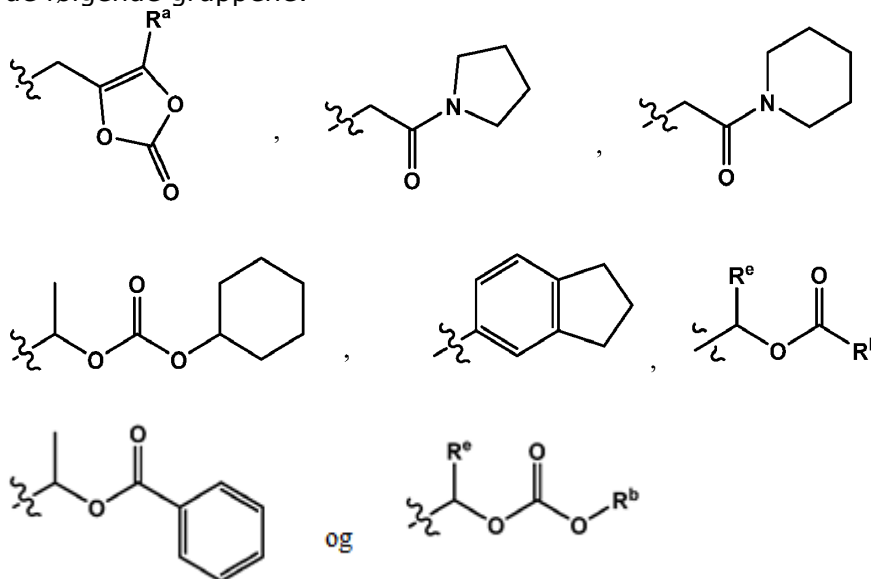
IV;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er $-C_{1-7}$ alkyl eller C_{6-10} aryl; hvori alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-O-C(O)-O-C_{3-7}$ sykloalkyl, $-O-C(O)-C_{3-7}$ sykloalkyl, $-O-C(O)-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-O-C(O)-C_{1-7}$ alkyl, heteroaryl, heterosyklisk, $-C(O)-heterosyklisk$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}$ alkyl, og $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$;

hvor C_{3-7} sykloalkyl er en mettet eller umettet, men ikke-aromatisk, monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk C_{3-7} -hydrokarbongruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

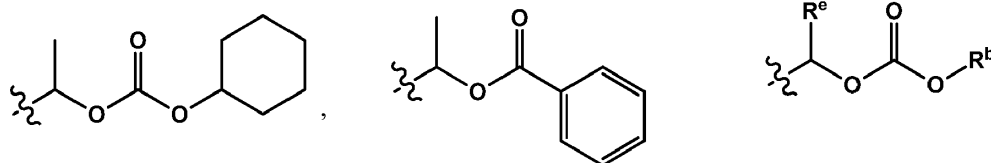
7. Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er $-C_{1-4}$ alkyl, eller R^1 er valgt fra de følgende gruppene:



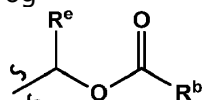
hvor R^a og R^e er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} alkyl, og R^b er C_{1-4} alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er $-C_{1-4}$ alkyl, hvori alkyl eventuelt er substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}$ alkyl, og $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$;
 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er Me, Et eller er valgt fra en gruppe med følgende formel:

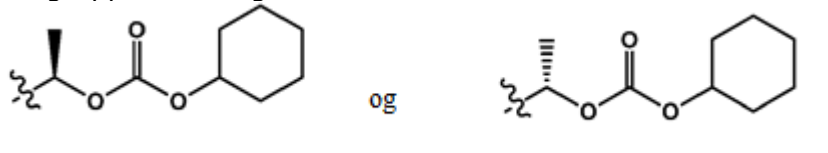


10 og



hvori R^e er H eller C_{1-4} alkyl, og R^b er C_{1-4} alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori R^1 er Me, Et eller er valgt fra en gruppe med følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (R)-4-(5'-klor-2'-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-3-(3-fosfonopropanamido)butansyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (3-(((2R)-1-(5'-klor-2'-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-4-(1-(((sykloheksyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)-4-oksobutan-2-yl)amino)-3-oksopropyl)fosfonsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (3-(((R)-1-(5'-klor-2'-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-4-(((S)-1-(((sykloheksyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)-4-oksobutan-2-yl)amino)-3-oksopropyl)fosfonsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Den krystallinske frie syreformen A av forbindelsen ifølge krav 1, som er (3-(((R)-1-(5'-klor-2'-fluor-[1,1'-bifenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((sykloheksyloksy)karbonyl)oksy)etoksy)-4-oksobutan-2-yl)amino)-3-oksopropyl)fosfonsyre **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende fire eller flere 2 θ -verdier (CuK α λ =1,5418 Å) valgt fra gruppen bestående av 16,5 $\pm$ 0,2 °, 17,5 $\pm$ 0,2 °, 17,8 $\pm$ 0,2 °, 18,7 $\pm$ 0,2 °, 20,2 $\pm$ 0,2 °, 20,7 $\pm$ 0,2 °, 21,7 $\pm$ 0,2 °, 21,9 $\pm$ 0,2 °, 24,1 $\pm$ 0,2 °, 24,6 $\pm$ 0,2 °, 25,0 $\pm$ 0,2 °, 25,5 $\pm$ 0,2 ° og 27,4 $\pm$ 0,2 ° målt ved en temperatur på ca. 22 °C og en røntgenbølglengde, λ , på 1,5418 Å.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

16. Kombinasjon omfattende: en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere terapeutisk aktive midler valgt fra HMG-Co-A-reduktaseinhibitor, en anigiotensinreseptorblokker, angiotensinkonverterende? enzyminhibitor, en kalsiumkanalblokker, en endotelinantagonist, en renininhibitor, et diuretikum, et ApoA-I-mimikum, et antidiabetikum, et fedmereduksjonsmiddel, en aldosteronreseptorblokker, en endotelinreseptorblokker, en aldosteronsyntaseinhibitorer, en CETP-inhibitor og en fosfodiesterase type 5 (PDE5)-inhibitor.

17. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse som medikament.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en lidelse eller sykdom assosiert med nøytral endopeptidaseaktivitet valgt fra gruppen bestående av hypertensjon, resistent hypertensjon, pulmonal hypertensjon, pulmonal arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikelhypertrofi, angina, nyreinsuffisiens, nyresvikt, diabetisk nevropati, ikke-diabetisk nevropati, kontrastindusert nevropati, nevrotisk syndrom, glomerulonefritt, sklerodermi, glomerulær sklerose, proteinurea av primær nyresykdom, renal vaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og endestadium-nyresvikt (ESRD), endotelial dysfunksjon, diatolisk

- dysfunksjon, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk kardiomyopati, supraventrikulær og ventrikulær arytmi, atrieflimmer (AF), kardial fibrose, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, plakkstabilisering, myokardialt infarkt (MI), renal fibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt, syklisk ødem,
- 5 Menière s sykdom, hyperaldosteronisme, hypercalciuria, ascites, glaukom, menstruasjonsforstyrrelser, for tidlig fødsel, preeklampsi, endometriose og reproduksjonsforstyrrelser, astma, obstruktiv søvnapné, inflammasjon, leukemi, smerte, epilepsi, affektive lidelser, depresjon, psykotisk tilstand, demens,
- 10 forvirring hos eldre, fedme, gastrointestinale lidelser, sårheling, septisk sjokk, magesyresekresjonsdysfunksjon, hyperreninaemi, cystisk fibrose, restenose, type 2-diabetes, metabolsk syndrom, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose og seksuell dysfunksjon hos kvinner og hos menn,
- hos et individ med behov for slik behandling.
- 15 **19.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 18, hvori lidelsen eller sykdommen er valgt fra hypertensjon, pulmonal hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, resistent hypertensjon, perifer vaskulær sykdom,
- 20 kongestiv hjertesvikt eller pulmonal arteriell hypertensjon.