



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3071561 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.24
(86)	European Application Nr.	14864293.7
(86)	European Filing Date	2014.11.20
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.28
(30)	Priority	2013.11.22, US, 201361907965 P 2014.08.15, US, 201462038121 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	Sabre Therapeutics LLC, 442 Littlefield Avenue, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	HUTCHINSON, John, Howard, 1262 Upas Street, San Diego, CA 92103, USA LONERGAN, David, 1512 Black Walnut Drive, San Marcos, CA 92078, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/024620 WO-A1-2012/166415 US-A1- 2013 023 556 WO-A1-2010/112116 WO-A1-2011/116867

BARBAYIANNI EFROSINI ET AL: "Autotaxin inhibitors: a patent review", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, UNITED KINGDOM, vol. 23, no. 9, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 1123-1132, XP009172423, ISSN: 1744-7674, DOI: 10.1517/13543776.2013.796364
HARALD M. H. G. ALBERS ET AL: "Chemical Evolution of Autotaxin Inhibitors", CHEMICAL REVIEWS, vol. 112, no. 5, 9 May 2012 (2012-05-09), pages 2593-2603, XP055073234, ISSN: 0009-2665, DOI: 10.1021/cr2003213

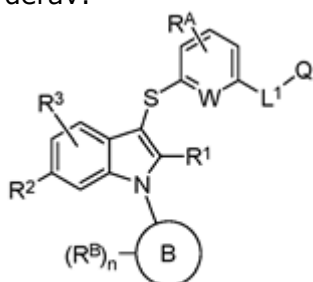
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

[EP3071561]

1

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (III) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav:



Formel (III)

hvor

R^1 er -Cl, -Br eller -CN;

R^2 er Cl;

R^3 er H, F eller Cl;

W er CH, CF eller N;

R^A er H;

L^1 er fraværende, C_1 - C_6 alkylen eller C_3 - C_6 sykloalkylen;

Q er - CO_2H eller - $CO_2(C_1-C_6alkyl)$;

ring B er furanyl, pyrrolyl, oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl eller triazinyl;

hver R^B uafhængig er H, halogen, -CN, - NO_2 , -OH, - OR^9 , - SR^9 , - $S(=O)R^9$, - $S(=O)_2R^9$, - $S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1 - C_6alkyl , C_1 - $C_6fluoralkyl$, C_1 - $C_6deuteroalkyl$, C_1 - $C_6heteroalkyl$, substitueret eller usubstitueret C_3 - C_{10} sykloalkyl, substitueret eller usubstitueret C_2 - C_{10} heterosykloalkyl, substitueret eller usubstitueret fenyl, C_1 - $C_4alkylen$ -(substitueret eller usubstitueret fenyl), substitueret usubstitueret monosyklisk heteroaryl, C_1 - $C_4alkylen$ -(substitueret eller usubstitueret monosyklisk heteroaryl), et substitueret eller usubstitueret bisyklisk heteroaryl eller C_1 - $C_4alkylen$ -(substitueret eller usubstitueret bisyklisk heteroaryl);

n er 0, 1 eller 2;

[EP3071561]

2

R^9 er C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoralkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_3 - C_6 sykloalkyl, et substituert eller usubstituert fenyl, et substituert eller usubstituert monosyklisk heteroaryl eller et substituert eller usubstituert bisyklisk heteroaryl;

hver R^{10} uavhengig er H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoralkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_3 - C_6 sykloalkyl, et substituert eller usubstituert fenyl eller et substituert eller usubstituert monosyklisk heteroaryl; eller

to R^{10} -grupper festet til det samme N-atomet er sammen med N-atomet til hvilket de er festet for å danne en substituert eller usubstituert heterosyklus;

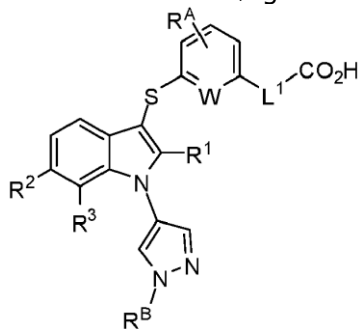
hvor i substituerte grupper er substituert med én eller flere grupper individuelt og uavhengig valgt fra halogen, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ og -OCF₃; og

hvor i termen "alkyl" alene eller i "heteroalkyl" også refererer til en type av alkylgruppen i hvilken minst én karbon-karbon-dobbeltbinding er til stede.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor i:

L^1 er fraværende, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- eller syklopropyl-1,1-diyl.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor i forbindelsen har følgende struktur:



hvor i,

R^A er H;

R^B er H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 fluoralkyl eller C_1 - C_6 deuteroalkyl; R^1 er -Cl, -Br eller -CN;

R^2 er Cl; og

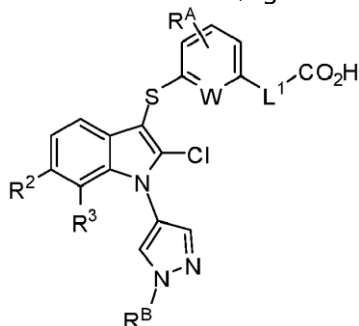
R^3 er H, F eller Cl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

[EP3071561]

3

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori forbindelsen har følgende struktur:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5 **5.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

R^B er C_1 - C_6 alkyl.

10 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 3-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

L^1 er fraværende, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ eller syklopropyl-1,1-diyl.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori:

15 L^1 er fraværende.

8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

3-((2,6-diklor-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)benzoesyre;

3-((6-klor-2-cyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)benzoesyre;

20 3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)benzoesyre;

3-((2-brom-6-klor-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)benzoesyre;

3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoesyre;

25 3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoesyre;

3-((2,6-diklor-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-fluor-1H-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoesyre;

[EP3071561]

4

3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;
 3-((2-brom-6-klor-7-fluor-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5 **9.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;

3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;

10 3-((2,6-diklor-1-(1-etyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluor-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

15 3-((2,6-diklor-7-fluor-1-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

11. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

20 3-((2,6-diklor-1-(1-etyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluor-1*H*-indol-3-yl)tio)-2-fluorbenzoylsyre;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav og minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en tablett, en pille, en kapsel, en væske, en suspensjon, en gel, en dispersjon, en oppløsning, en emulsjon, en salve eller en lotion.

[EP3071561]

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et pattedyr ved terapi eller for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av fibrose eller kreft hos et pattedyr.