



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3300500 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.26
(86)	European Application Nr.	16730076.3
(86)	European Filing Date	2016.05.18
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.04
(30)	Priority	2015.05.20, US, 201562164106 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	Amgen Inc., 1 Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	CHEN, Ning, 2342 Gillingham Circle, Thousand Oaks, California 91362, USA CHEN, Xiaoqi, 970 Blair Court, Palo Alto, California 94303, USA CHEN, Yinhong, 28873 Bailey Ranch Road, Hayward, California 94542, USA CHENG, Alan C., 122 Stillings Avenue, San Francisco, California 94131, USA CONNORS, Richard V., 3060 N. Ridgecrest Unit 202, Mesa, Arizona 85207, USA DEIGNAN, Jeffrey, 860 Head Street, San Francisco, California 94132, USA DRANSFIELD, Paul John, 86 Dickson Avenue, Arlington, Massachusetts 02474, USA DU, Xiaohui, 2735 Wemberly Drive, Belmont, California 94002, USA FU, Zice, 788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404, USA HEATH, Julie Anne, 1973 Lionsgate Way, Chico, California 95928, USA HORNE, Daniel B., 7 Deer Path, Natick, Massachusetts 01760, USA HOUZE, Jonathan, 89 Antrim Street, Cambridge, Massachusetts 02139, USA KALLER, Matthew R., 1644 Red Rock Avenue, Ventura, California 93004, USA KHAKOO, Aarif Yusuf, 271 Raymundo Drive, Woodside, California 94062, USA KOPECKY, David John, 12067 Guerin StreetUnit 202, Studio City, California 91604, USA LAI, Su-Jen, 665 Washington Street 1009, Boston, Massachusetts 02111, USA MA, Zihua, 3 Allen Street, Lexington, Massachusetts 02421, USA MCGEE, Lawrence R., 39 Big Sur Way, Pacifica, California 94044, USA

MEDINA, Julio C., 2879 Roland Avenue, San Carlos, California 94070, USA
MIHALIC, Jeffrey T., 857 Hayes Street, San Francisco, California 94117, USA
NISHIMURA, Nobuko, 24050 Arminta Street, West Hills, California 91304, USA
OLSON, Steven H., 406 Green Hills Drive, Millbrae, California 94030, USA
PATTAROPONG, Vatee, 74 South Road, Bedford, Massachusetts 01730, USA
SWAMINATH, Gayathri, 121 Butterweed Lane, Brisbane, California 94005, USA
WANG, Xiaodong, 11695 Standard Court, Johns Creek, Georgia 30097, USA
YANG, Kevin, 8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, California 91775, USA
YEH, Wen-Chen, 2920 Belmont Woods Way, Belmont, California 94002, USA
DEBENEDETTO, Mikkel V., 299 River Street, Waltham, Massachusetts 02453, USA
FARRELL, Robert P., 1867 Sapra Street, Thousand Oaks, California 91362, USA
HEDLEY, Simon J., 319 Hodencamp Road Apt 79, Thousand Oaks, California 91360, USA
JUDD, Ted C., 17179 Braxton Street, Granada Hills, California 91344, USA
KAYSER, Frank, 4150 17th Street 25, San Francisco, California 94114, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **TRIAZOLE AGONISTS OF THE APJ RECEPTOR**

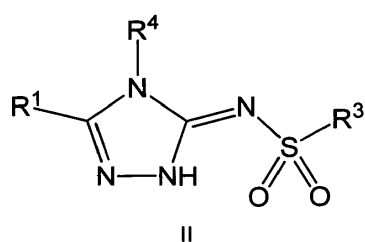
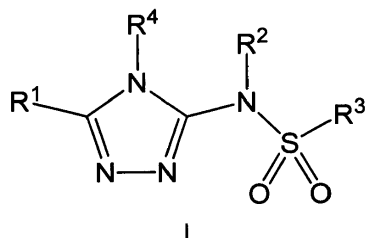
(56) References
Cited: US-A1- 2014 005 181
WO-A2-2015/184011

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 eller formel II:

5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en tautomer derav, et farmasøytisk

10 akseptabelt salt av tautomerer, en stereoisomer av hvilken som helst av de foregående, eller en blanding derav,

hvor:

R¹ er et usubstituert pyridyl-, pyridonyl- eller pyridin-N-oksyd, eller er et pyridyl-, pyridonyl- eller pyridin-N-oksyd substituert med 1, 2, 3 eller 4 R^{1a} substituenten;

15 R^{1a} i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -C₂-C₆ alkenyl, -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ halogenalkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ perhalogenalkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -

20 NH(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)₂, -C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₆ alkyl)₂fenyl, -C(=O)-(heterosyklyl) eller en heterosyklylgruppe, hvor heterosyklylgruppen av -C(=O)-(heterosyklyl) eller heterosyklylgruppen er en 3- til 7-leddet ring inneholdende 1, 2, eller 3 heteroatomer som er valgt fra N, O eller S;

25 R² er valgt fra -H eller C₁-C₄ alkyl eller er fraværende i forbindelsene med formel II;

R³ er valgt fra et usubstituert C₁-C₁₀ alkyl, en C₁-C₁₀ alkyl som er substituert med 1, 2 eller 3 R^{3a} substituenten, en gruppe med formel -(CR^{3b}R^{3c})-Q, en gruppe med

formel $-\text{NH}-(\text{CR}^{3b}\text{R}^{3c})-\text{Q}$, en gruppe med formel $-(\text{CR}^{3b}\text{R}^{3c})-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}$, en gruppe med formel $-(\text{CR}^{3d}\text{R}^{3e})-(\text{CR}^{3f}\text{R}^{3g})-\text{Q}$, en gruppe med formel $-(\text{CR}^{3b}=\text{CR}^{3c})-\text{Q}$, eller en gruppe med formel $-(\text{heterosyklyl})-\text{Q}$, hvor heterosyklyl av $-(\text{heterosyklyl})-\text{Q}$ har 5 til 7 ringmedlemmer hvorav 1, 2 eller 3 er heteroatomer som er valgt fra N, O eller S og er usubstituert eller er substituert med 1, 2 eller 3R^{3h} substituenten;

R^{3a} i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl) eller -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

R^{3b} og R^{3c} er uavhengig valgt fra -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl) eller -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

R^{3d} og R^{3e} er uavhengig valgt fra -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl) eller -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

R^{3f} og R^{3g} er uavhengig valgt fra -H, -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl) eller -N(C₁-C₆ alkyl)₂;

R^{3h} i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -O-(C₁-C₆ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)₂, eller okso;

Q er en monosyklisk eller bisyklisk C₃-C₁₀ arylgruppe, en monosyklisk eller bisyklisk heteroarylgruppe med 5 til 10 ringmedlemmer som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer som er valgt fra N, O eller S, en C₃-C₈ sykloalkylgruppe, eller en 3-til 7-leddet heterosyklylgruppe inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer som er valgt fra N, O eller S, hvor C₆-C₁₀ arylgruppen, heteroarylgruppen, sykloalkylgruppen og heterosyklylgruppen er usubstituert eller er substituert med 1, 2, 3 eller 4 R^Q substituenten;

R^Q i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)₂, -C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₆ alkyl)₂, -S(=O)₂-(C₁-C₆ alkyl), fenyl eller en heteroarylgruppe, og Q heterosyklylgruppen kan være substituert med 1 okso R^Q substituent;

R^4 er valgt fra en monosyklisk eller bisyklisk C₆-C₁₀ arylgruppe, en monosyklisk eller bisyklisk heteroarylgruppe med 5 til 10 ringmedlemmer som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer som er uavhengig valgt fra N, O eller S, eller en monosyklisk eller bisyklisk heterosyklylgruppe med 5 til 10 ringmedlemmer som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer som er uavhengig valgt fra N, O eller S, hvor C₆-C₁₀ arylgruppen, heteroarylgruppen eller heterosyklylgruppen er usubstituert eller er substituert med 1, 2 eller 3 R^{4a} substituent;

R^{4a} i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ halogenalkyl, -C₁-C₆ perhaloalkyl, -OH, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₁-C₆ halogenalkyl), -O-(C₁-C₆ perhaloalkyl), -NH₂, -NH(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)₂, -C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆ alkyl) eller -C(=O)N(C₁-C₆ alkyl)₂, og heterosyklyl R^4 gruppen kan være ytterligere substituert med 1 okso substituent; og

videre hvor:

hvis R^4 er en usubstituert eller substituert fenyling og R^3 er en gruppe med formel $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$, da er i det minste ett av følgende sant:

a) R^4 er substituert med i det minste en -O-(C₁-C₆ alkyl) gruppe;

b) Q er ikke en oksadiazol;

c) R^{3b} er ikke -H;

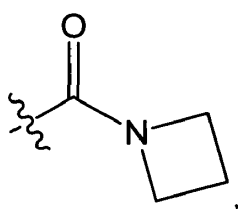
d) R^{3c} er ikke -H;

e) R^1 er ikke en 2-pyridylgruppe; eller

f) R^4 er substituert med to eller flere -O-(C₁-C₆ alkyl) grupper.

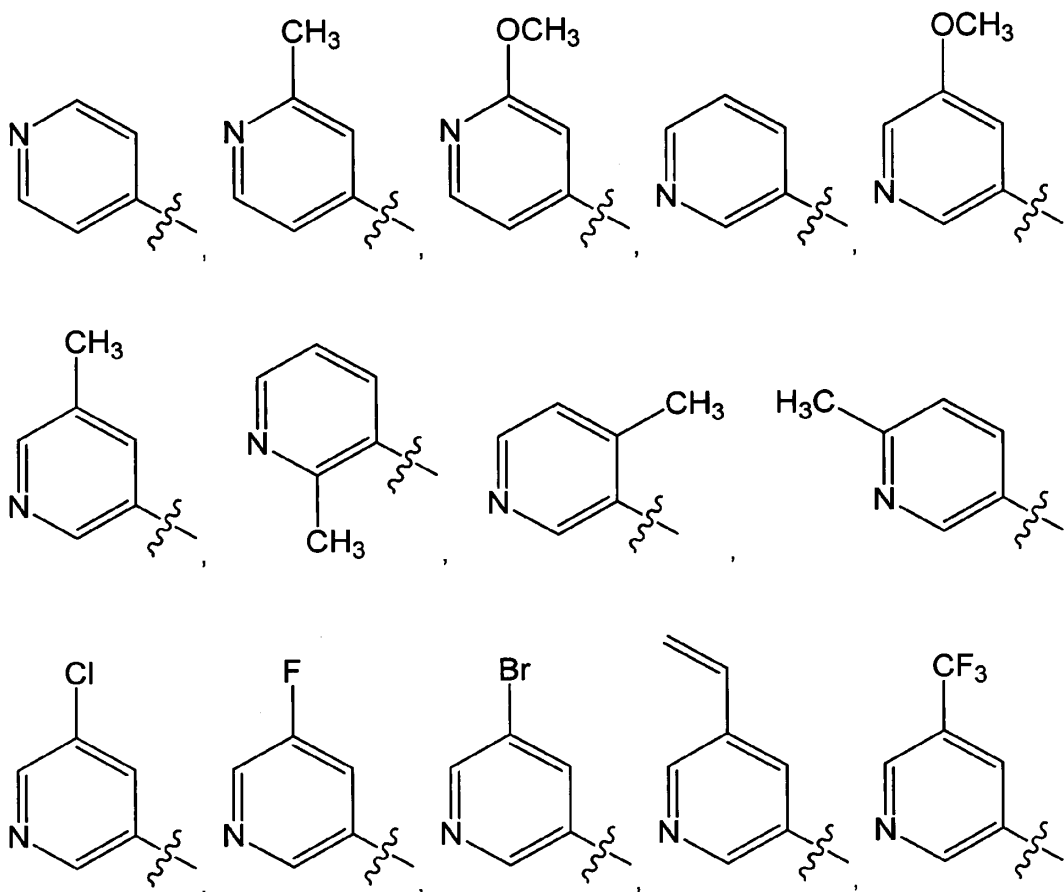
2. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^1 er en usubstituert pyridyl eller er en pyridyl substituert med 1 eller 2 R^{1a} substituenten.

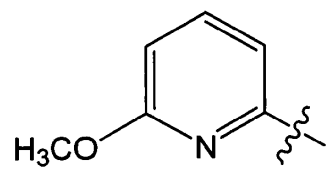
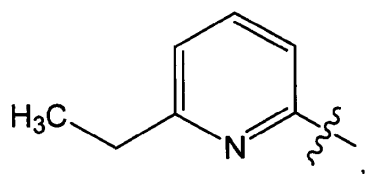
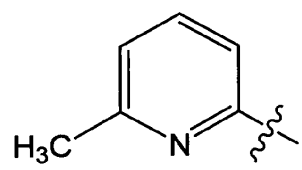
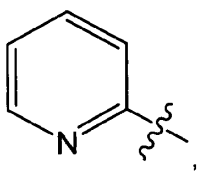
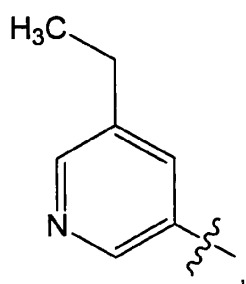
3. Forbindelse ifølge krav 2 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^{1a} i hvert tilfelle er uavhengig valgt fra $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2C(CF_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, fenyl eller en gruppe med formel



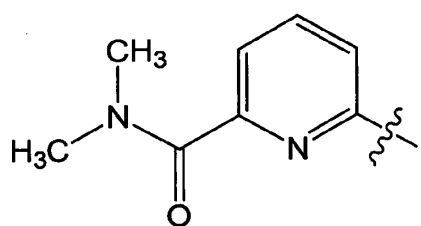
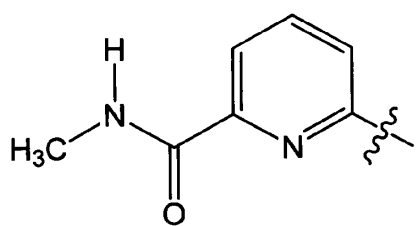
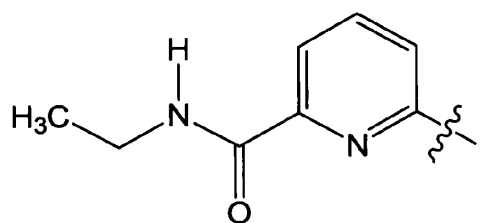
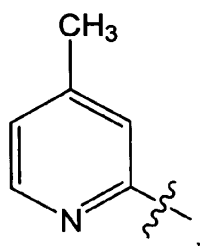
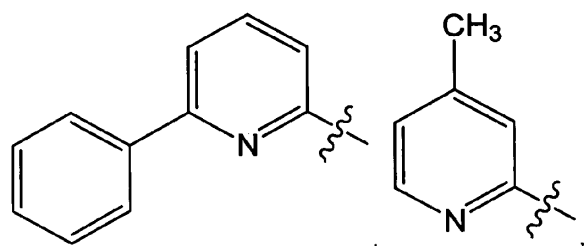
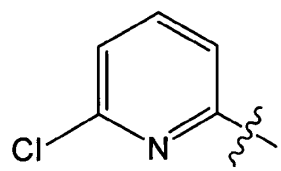
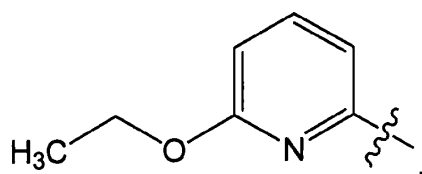
der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^1 er valgt fra

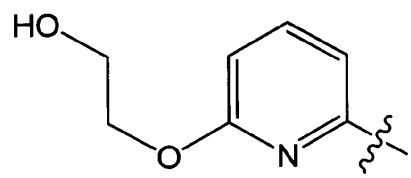
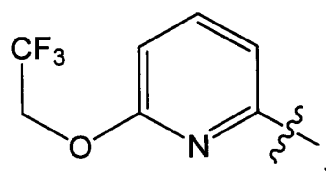




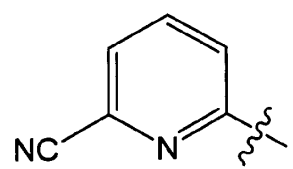
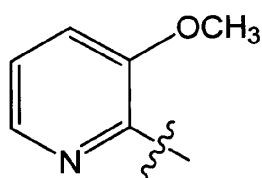
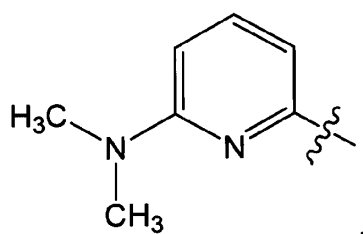
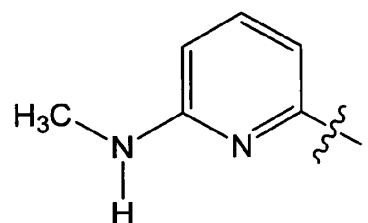
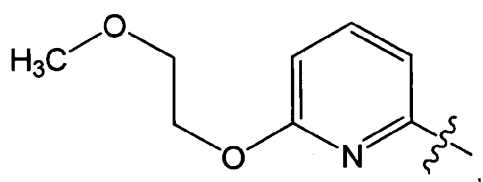
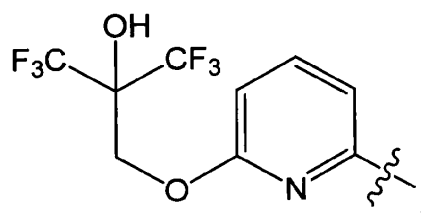
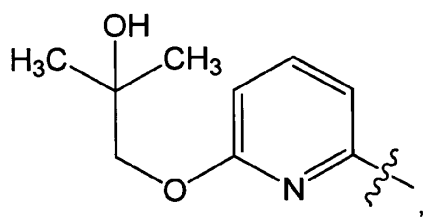
5



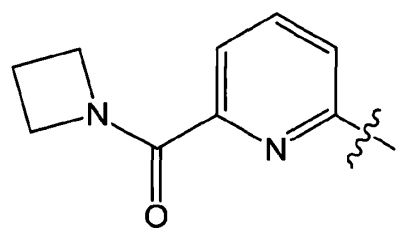
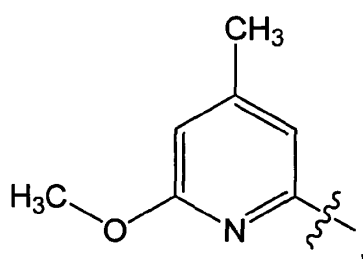
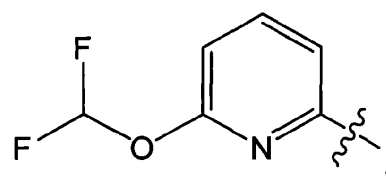
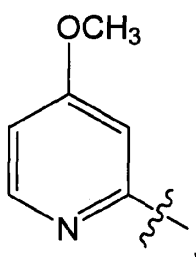
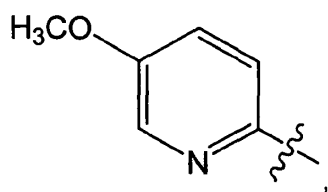
10



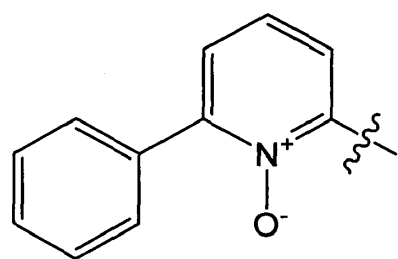
6



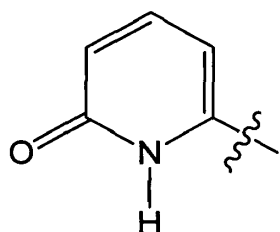
5



10

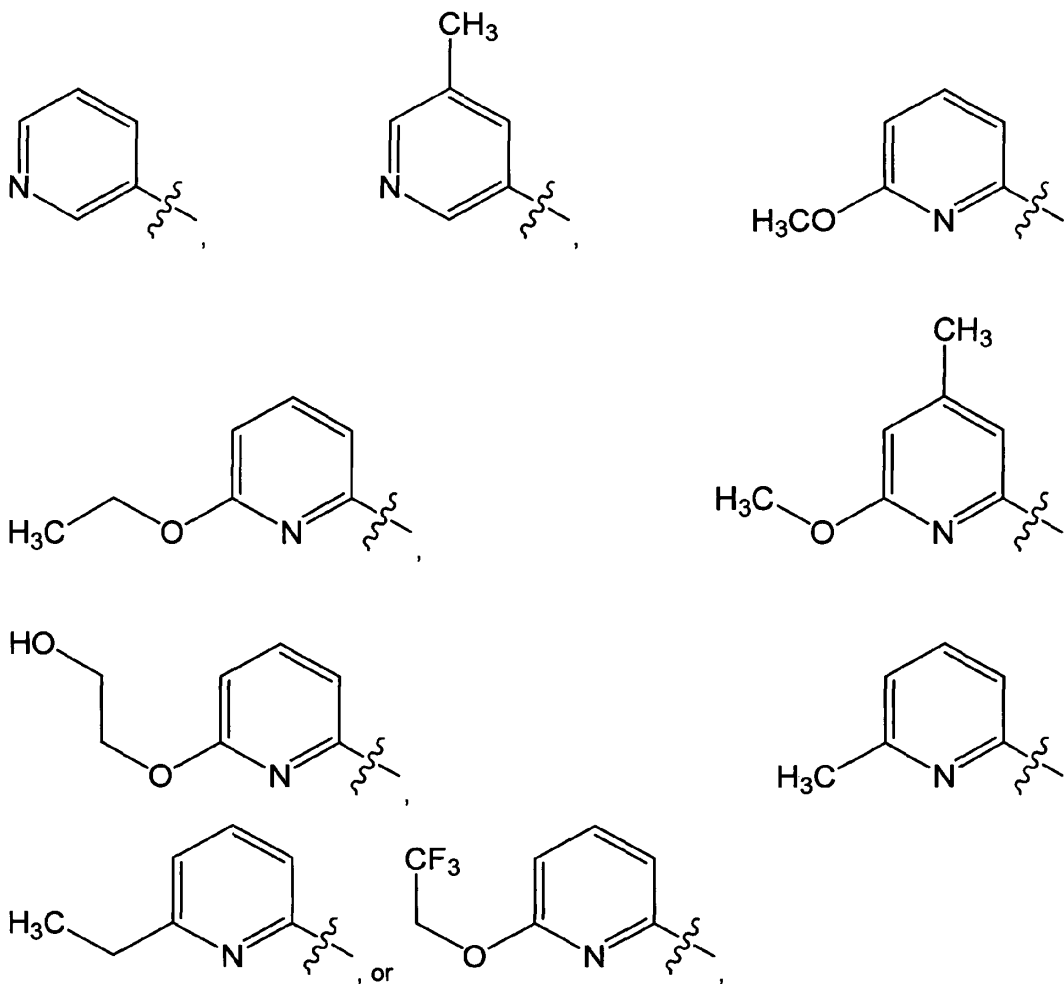


,or



der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^1 er valgt fra



der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

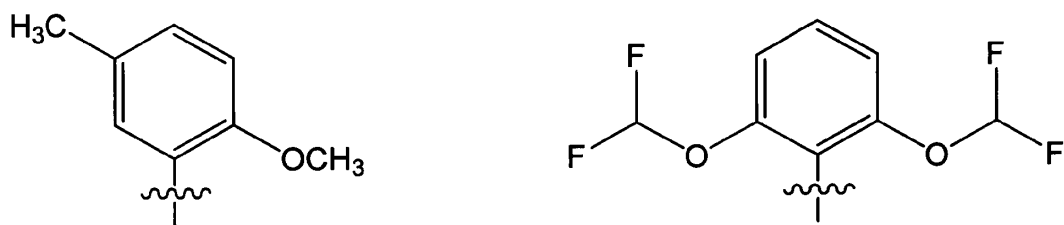
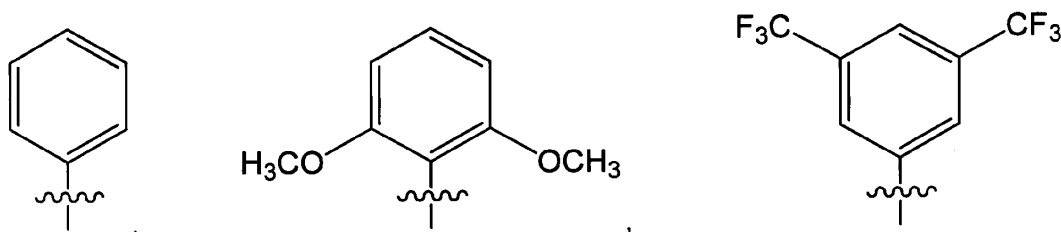
- 15 6. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^2 er -H.

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^4 er fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoksazolyl, indolyl eller naftyl, hvorav hvilken som helst kan være usubstituert eller substituert med 1, 2 eller 3 R^{4a} substituenten.
- 20

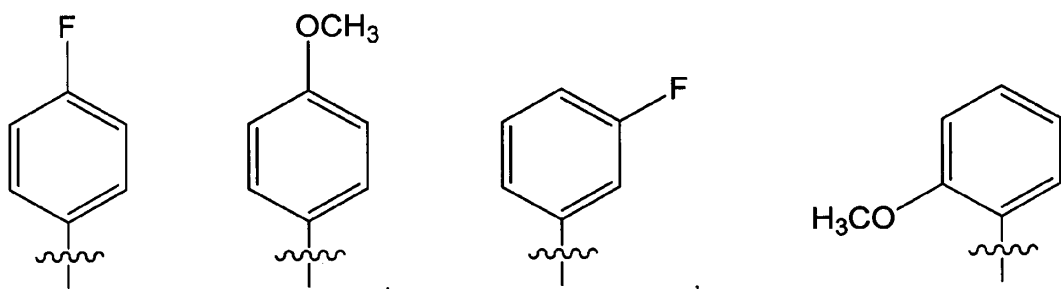
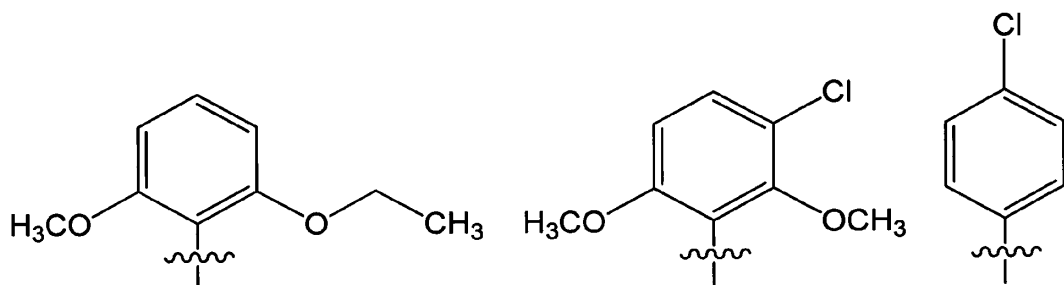
8. Forbindelse ifølge krav 7 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilket som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^{4a} er i hvert tilfelle uavhengig valgt fra $-CH_3$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$ eller $-N(CH_3)_2$.

5

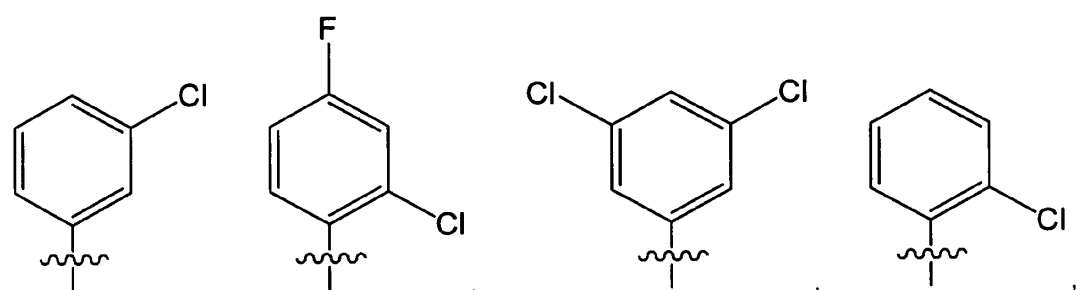
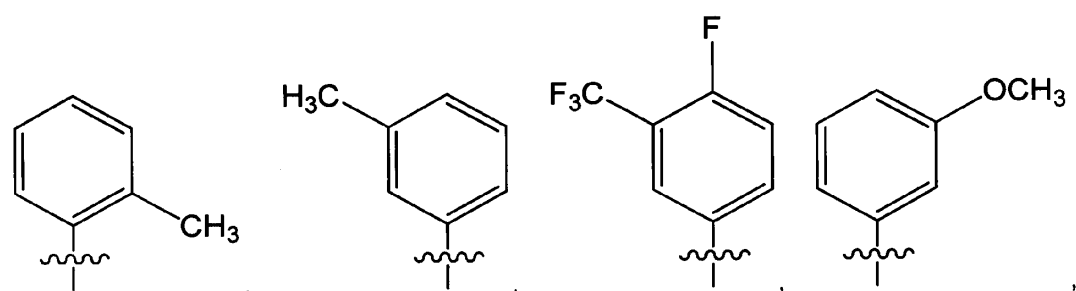
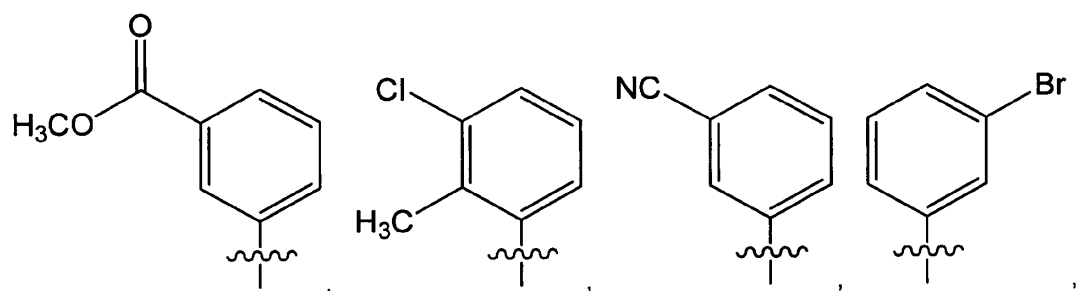
9. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^4 er valgt fra



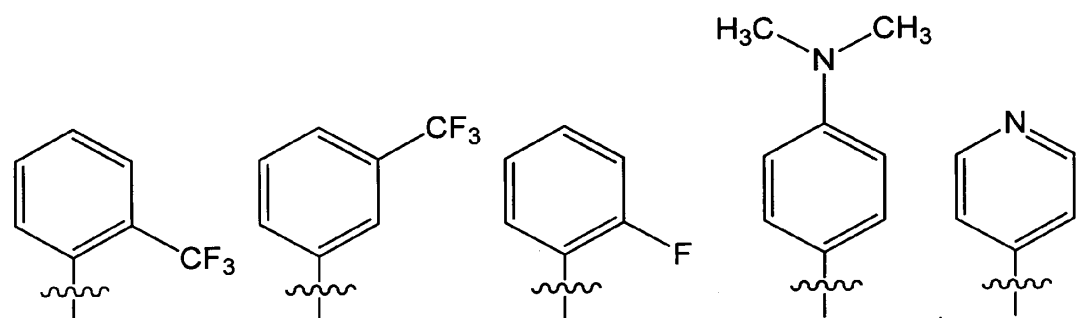
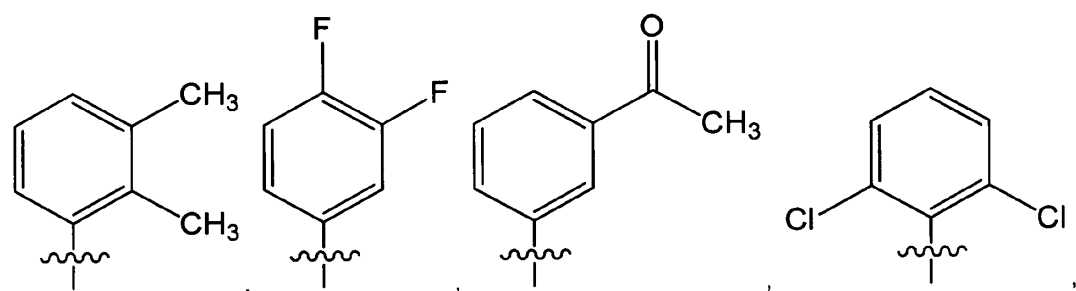
10



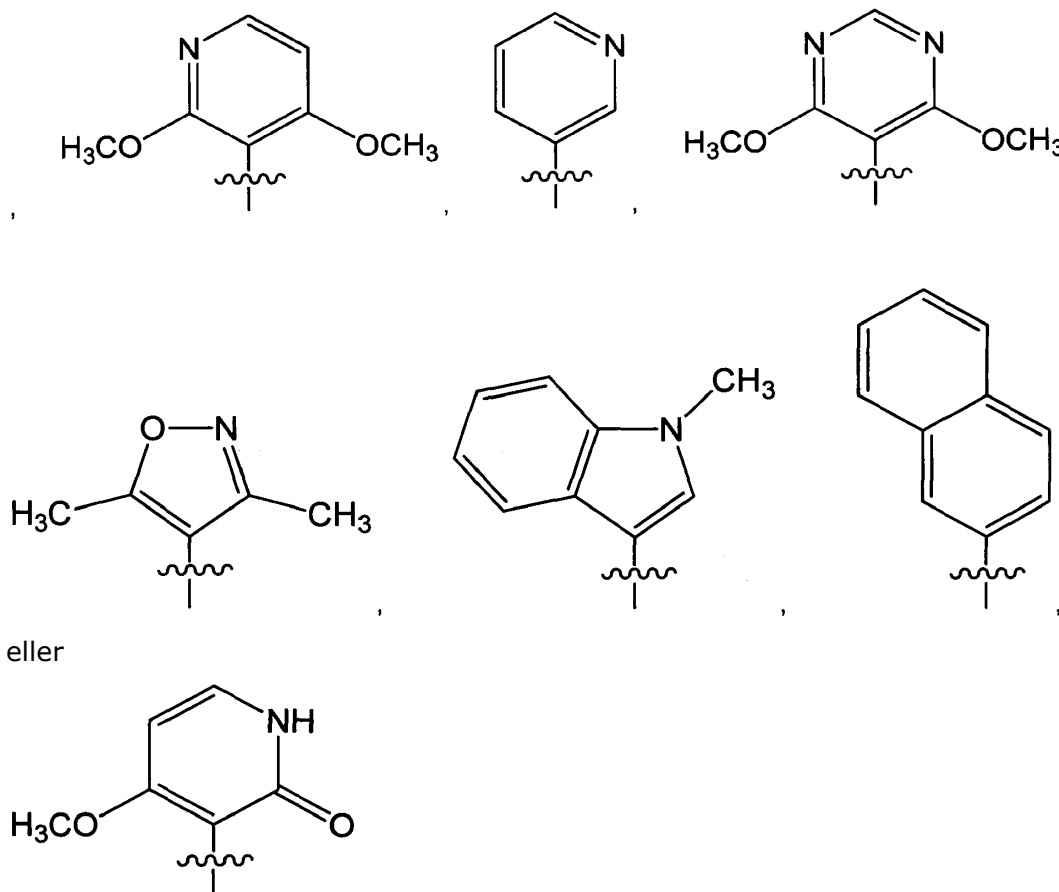
15



5



10



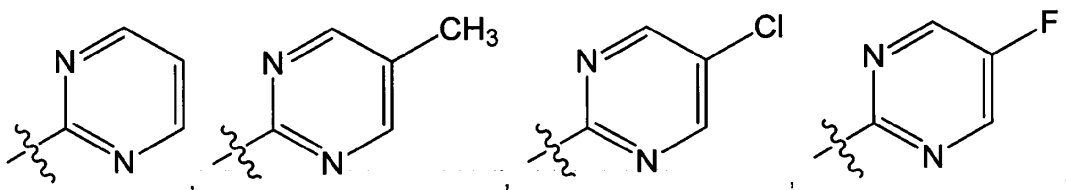
der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

10. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^4 er en fenyl substituert med 1 eller $2R^{4a}$ substituenten, hvor de R^{4a} substituentene er -O-(C_1 - C_2 alkyl) grupper.

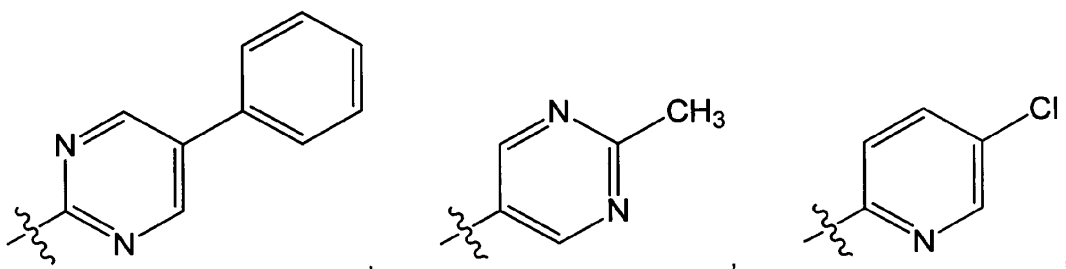
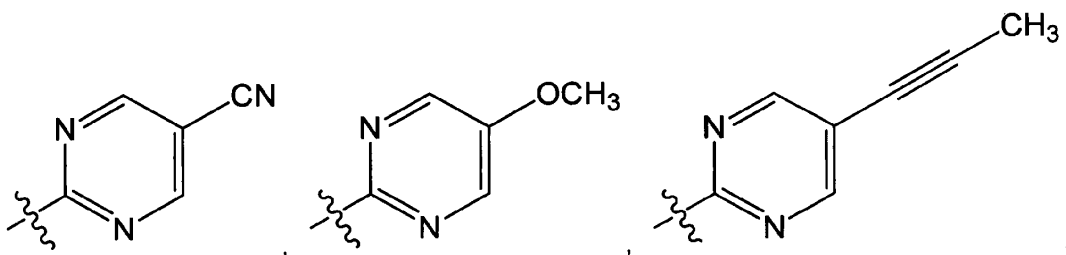
11. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilket som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor Q er en monosyklisk heteroarylgruppe med 5 eller 6 ringelementer som inneholder 1 eller 2 heteroatomer som er valgt fra N, O eller S og Q er usubstituert eller er substituert med 1 eller 2 R^Q substituenten.

12. Forbindelse ifølge krav 11 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor Q er en pyrimidinyl- eller pyridylgruppe og Q er usubstituert eller er substituert med 1 eller 2 R^Q substituenten.

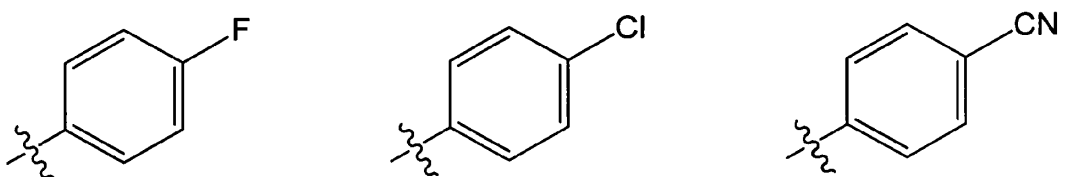
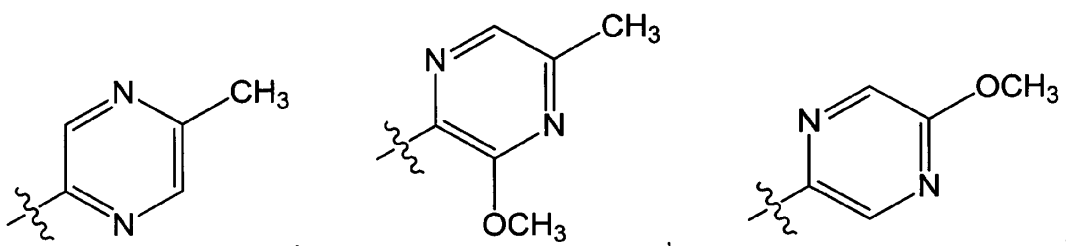
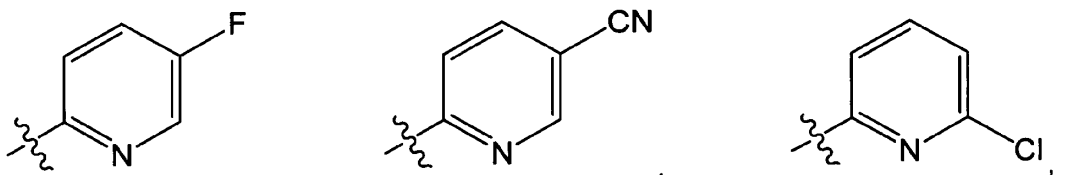
13. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor Q er valgt fra



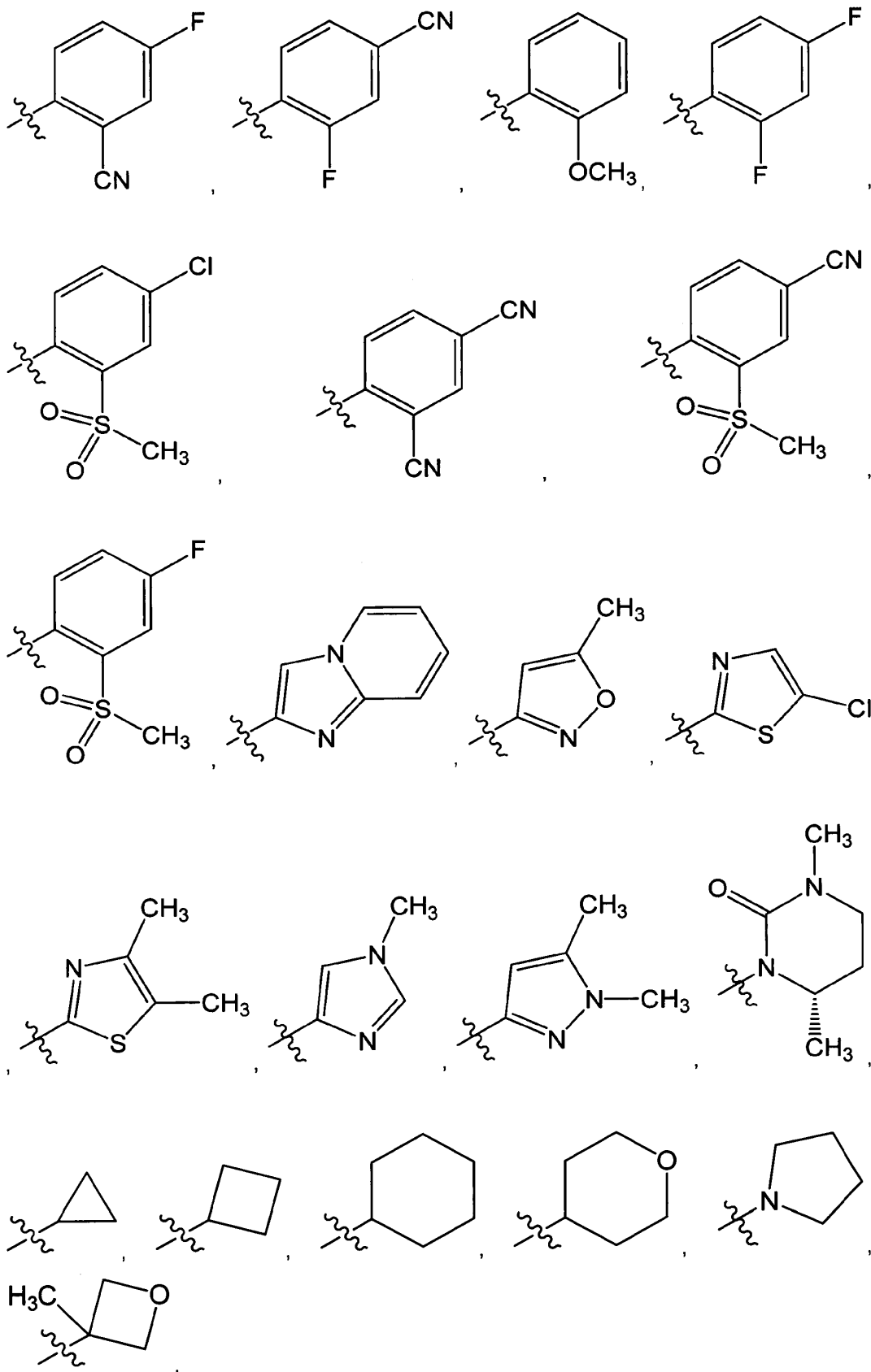
5



10



15



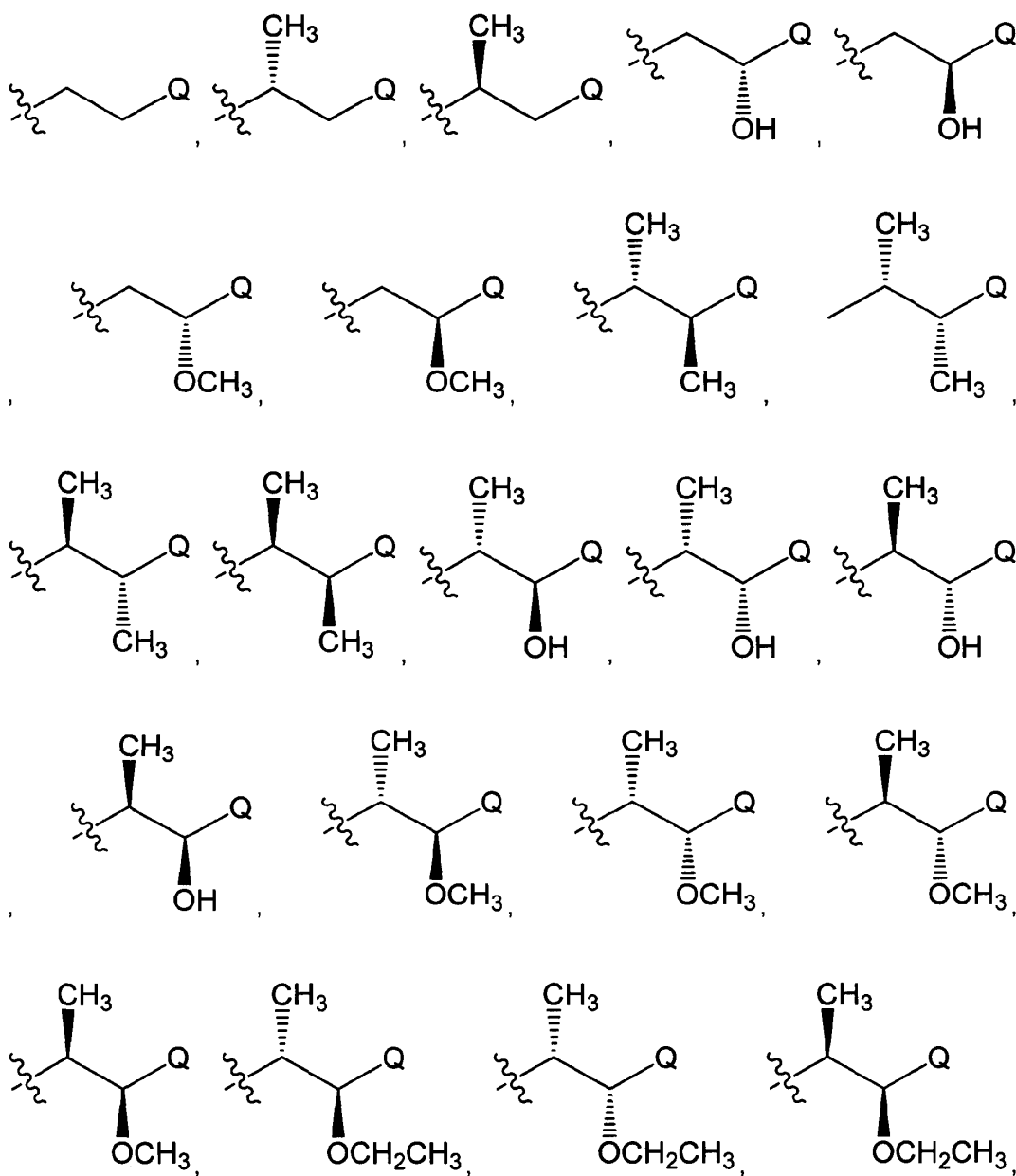
5

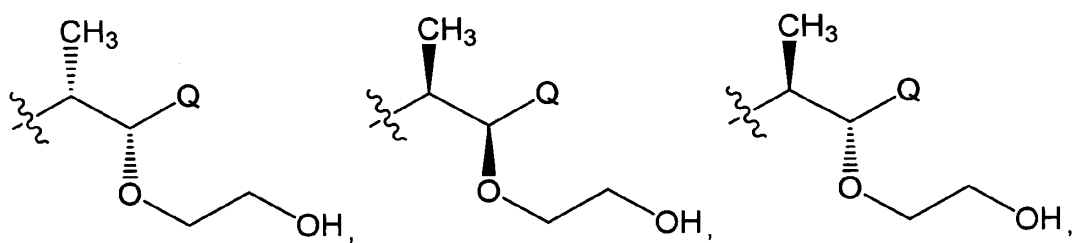
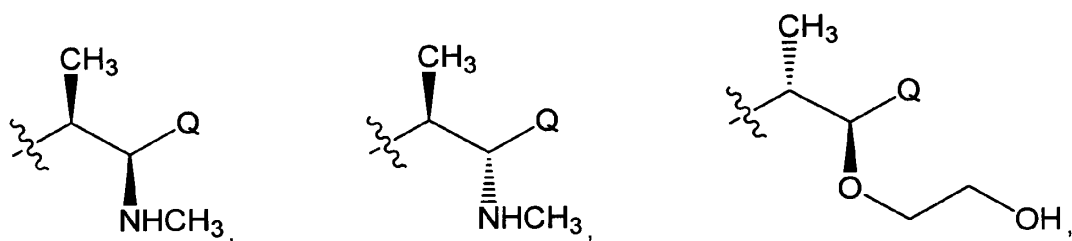
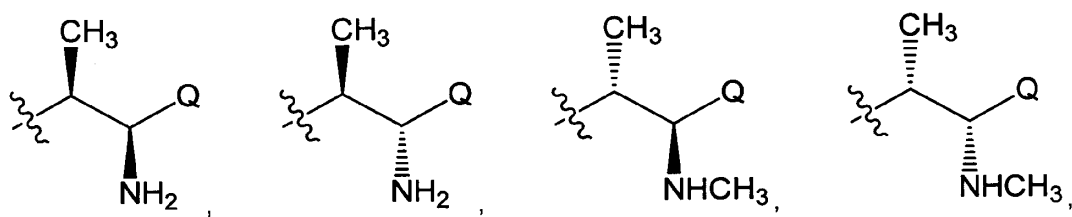
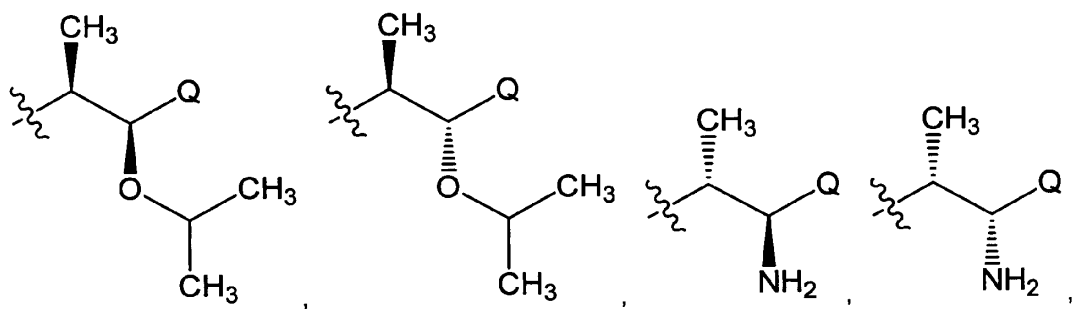
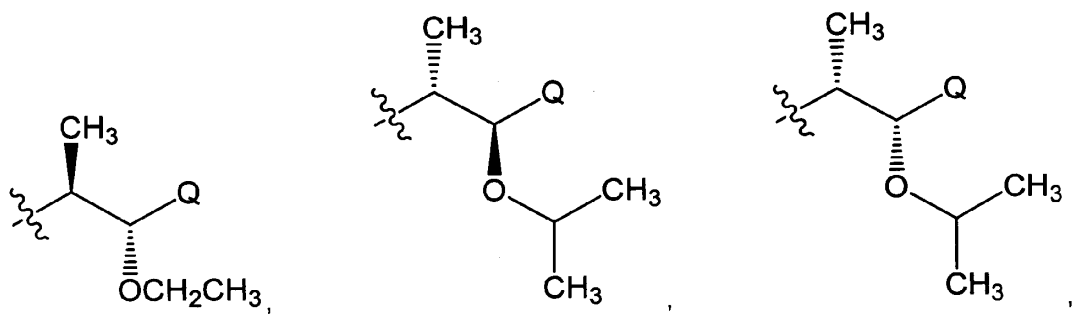
10

eller hvor symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

14. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^3 er en gruppe med formel $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$.

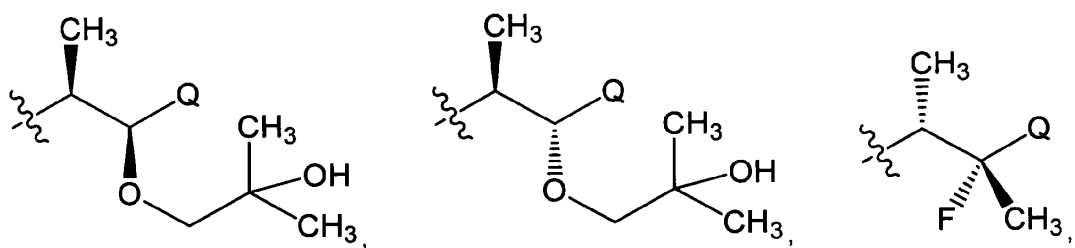
- 5 15. Forbindelse ifølge krav 14 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^3 har formelen



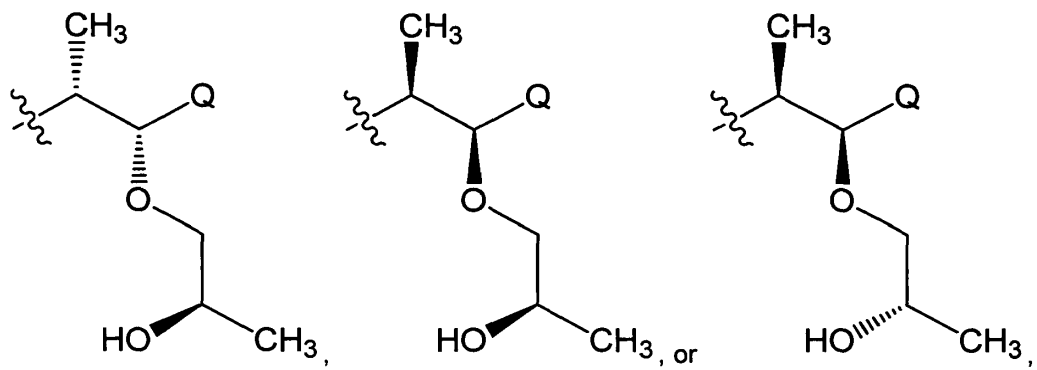
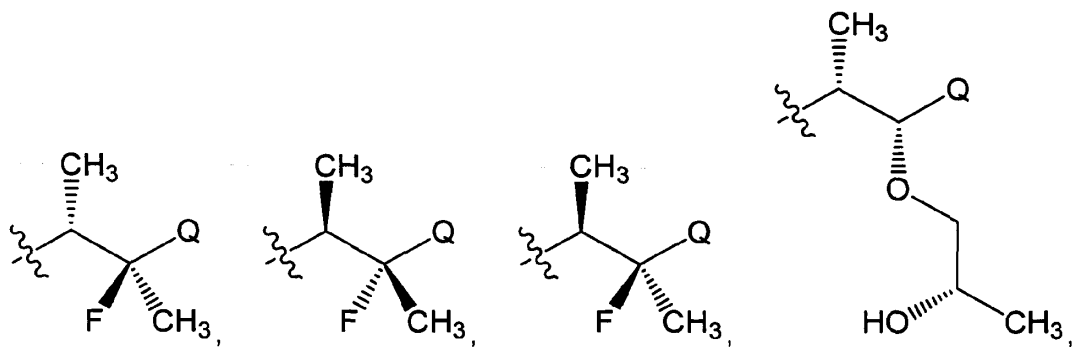


5

10



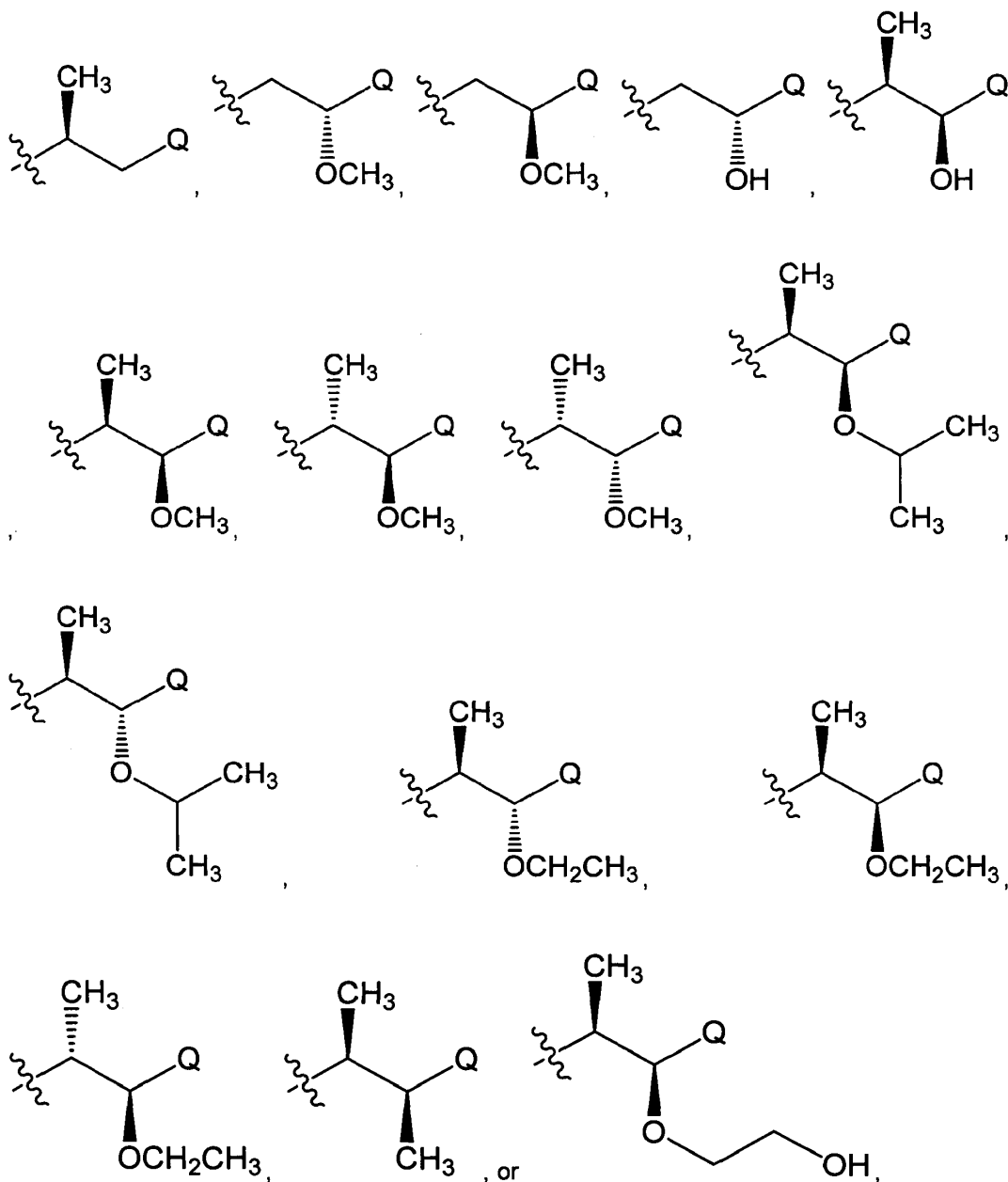
5



10

der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

16. Forbindelse ifølge krav 15 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor R^3 har formelen



der symbolet , når det trekkes over en binding, indikerer festepunktet til resten av molekylet.

17. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor forbindelsen er

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(6-metoksy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

5 (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hidroksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-1-(5-klor-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-2-propansulfonamid;

10 (1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hidroksy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

15 (2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-1-(5-klor-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-2-propansulfonamid;

20 (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(6-metyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hidroksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

25 (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-metoksy-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

5 (1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoksy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoksy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

10 (1S,2R)-1-(5-klor-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metoksy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamid;

15 (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-dimetoksy-5-pyrimidinyl)-5-(6-metoksy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid;

20 (1R,2R)-1-(5-klor-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-2-propansulfonamid; eller

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid.

18. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav,
 25 stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor forbindelsen er
 (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(6-metoksy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoksy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid.

19. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor forbindelsen er

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamid.

20. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor forbindelsen er

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoksy-1-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid.

21. Forbindelse ifølge krav 1 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, hvor forbindelsen er

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksyfenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoksy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamid.

22. Farmasøytisk sammensetning, omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21 eller det farmasøytisk akseptable salt derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, og i det minste en farmasøytisk akseptabel hjelpemiddel, bærer eller fortynningsmiddel.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22, som videre omfatter et terapeutisk middel som er valgt fra en α -blokker, en β -blokker, en angiotensin-omdannende-enzym (ACE) inhibitor, en angiotensin-reseptor-blokkering (ARB), en kalsiumkanalblokker, et vanndrivende middel, en inhibitor av funny current, en myosinaktivator eller en nøytral endopeptidase (NEP) inhibitor.

24. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-21 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22 for anvendelse ved behandling av en kardiovaskulær tilstand.

25. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvor den kardiovaskulære tilstanden er hjertesvikt.

26. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvor den kardiovaskulære tilstanden er hjertesvikt med redusert utstøtningsfraksjon.

27. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvor den kardiovaskulære tilstanden er hjertesvikt med bevart utkastingsfraksjon.

5 28. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvor den kardiovaskulære tilstanden er akutt hjertesvikt.

29. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 24, hvor den kardiovaskulære tilstanden er hypertensjon.

10

30. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21 eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, stereoisomeren ifølge hvilken som helst av de foregående, eller blandingen derav, eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 22 for anvendelse ved behandling av en tilstand hvor det er ønskelig å aktivere den APJ reseptoren, hvor

15

tilstanden er overvekt, diabetes, diabetisk nefropati eller kronisk nyresykdom.