



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3416962 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.05
(86)	European Application Nr.	17705842.7
(86)	European Filing Date	2017.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.12.26
(30)	Priority	2016.02.15, EP, 16305174
(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 Validation States:	MA
(73)	Proprietor	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	BOUABOULA, Monsif, c/o SanofiPatent Department55 Corporate DriveMail code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 8807, USA BROLLO, Maurice, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike CERTAL, Victor, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike EL-AHMAD, Youssef, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike FILOCHE-ROMMÉ, Bruno, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike

HALLEY, Frank, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris,
Frankrike
MCCORT, Gary, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris,
Frankrike
SCHIO, Laurent, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris,
Frankrike
TABART, Michel, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris,
Frankrike
TERRIER, Corinne, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008 Paris,
Frankrike
THOMPSON, Fabienne, c/o SanofiPatent Department54 rue La Boétie, 75008
Paris, Frankrike

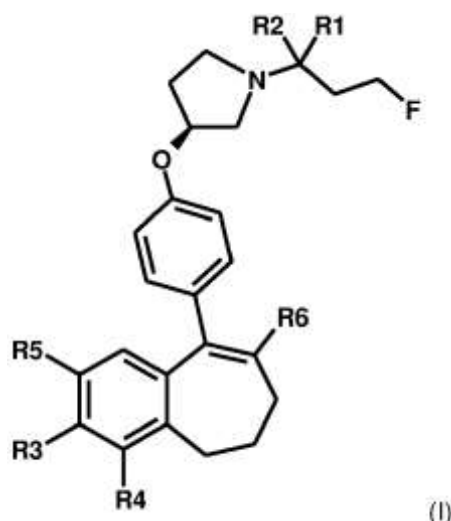
(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULENE DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/097773 WO-A2-2012/068284 ANSTEAD G M ET AL: "2,3-Diarylindenenes and 2,3-diarylindenones: synthesis, molecular structure, photochemistry, oestrogen receptor binding affinity, and comparisons with related triarylethylenes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 31, no. 7, July 1988 (1988-07), pages 1316-1326, XP002121530, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00402A011 MCCAGUE R ET AL: "Nonisomerisable analogues of (Z)- and (E)-4-hydroxytamoxifen. Synthesis and endocrinological properties of substituted diphenylbenzocycloheptenes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 31, no. 7, July 1988 (1988-07), pages 1285-1290, XP002121529, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00402A005

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 av formelen (I):



(I)

hvor:

- R1 og R2 representerer uavhengig et hydrogenatom eller et deuteriumatom;
- R3 representerer et hydrogenatom, en -COOH-gruppe, en -OH-gruppe eller en -OPO(OH)₂-gruppe;
- R4 representerer et hydrogenatom eller et fluoratom;
- R5 representerer et hydrogenatom eller en -OH-gruppe;
- hvori:
 - minst én av R3 eller R5 er forskjellig fra et hydrogenatom;
 - når R3 representerer en -COOH-gruppe, en -OH-gruppe eller en -OPO(OH)₂-gruppe, så representerer R5 et hydrogenatom;
 - når R5 representerer en -OH-gruppe, så representerer R3 og R4 hydrogenatomer;
- R6 er valgt fra:
 - en fenylgruppe eller en heteroarylgruppe omfattende 3 til 9 karbonatomer og omfattende fra 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvor fenyl- og heteroarylgruppene er usubstituert eller substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra:
 - en (C₁-C₆)-alkylgruppe usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; et halogenatom; en -OH-gruppe; en (C₁-C₆)-alkoksygruppe usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; en cyanogruppe; en svovelgruppe substituert med 5 fluoratomer eller (C₁-C₆)-alkylgrupper substituert med to eller flere fluoratomer; en sulfonyl-(C₁-C₆)-alkylgruppe hvori (C₁-C₆)-alkylgruppen er usubstituert eller substituert med to eller flere fluoratomer; en silangruppe substituert med 3 (C₁-C₆)-alkylgrupper; en amingruppe usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en

amidgruppe usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en heterosykloalkylgrupper mettet eller delvis mettet, omfattende 3 til 5 karbonatomer og omfattende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel, eller en heteroarylgruppe omfattende 2 til 4 karbonatomer og omfattende 1 til 3

5 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel og er usubstituert eller substituert med en oksogruppe;

- en sykloalkylgruppe eller en heterosykloalkylgruppe omfattende 4 til 9 karbonatomer og omfattende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel, idet sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppene er mettede eller delvis mettede og er

10 usubstituert eller substituert med 1 til 4 substituenten uavhengig valgt fra:

et fluoratom; en -OH-gruppe; en (C₁-C₆)-alkylgruppe; en -COOR⁷-gruppe hvori R⁷ er en (C₁-C₆)-alkylgruppe; eller en oksogruppe;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 **2.** Forbindelsen av formel (I) ifølge krav 1, **karakterisert ved at** R₆ er valgt fra en fenygruppe usubstituert eller substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra:

en (C₁-C₆)-alkylgruppe usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; et halogenatom; en -OH-gruppe; en (C₁-C₆)-alkoksygruppe usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; en cyanogruppe; en svovelgruppe substituert med 5

20 fluoratomer eller (C₁-C₆)-alkylgrupper substituert med to eller flere fluoratomer; en sulfonyl-(C₁-C₆)-alkylgruppe hvori (C₁-C₆)-alkylgruppen er usubstituert eller substituert med to eller flere fluoratomer; en silangruppe substituert med 3 (C₁-C₆)-alkylgrupper; en amingruppe usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en amidgruppe usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en

25 heterosykloalkylgruppe mettet eller delvis mettet, omfattende 3 til 5 karbonatomer og omfattende 1 eller 2 heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel, eller en heteroarylgruppe omfattende 2 til 4 karbonatomer og omfattende 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen eller svovel og er usubstituert eller substituert med en oksogruppe;

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

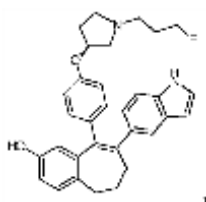
3. Forbindelsen av formel (I) ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved at** R₆ er valgt fra en fenygruppe usubstituert eller substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra: en metylgruppe; en etylgruppe; en isopropylgruppe; en tert-butylgruppe; en -CHF₂-

35 gruppe; en -CF₃-gruppe; en -CF₂CH₃-gruppe; et kloratom; et fluoratom; en -OH-gruppe; en -OCH₃-gruppe; en -OCH₂CH₃-gruppe; en -OCH₂CH₂F-gruppe; en -OCHF₂-gruppe; en -OCH₂CHF₂-gruppe; en -OCF₃-gruppe; en -OCH₂CF₃-gruppe; en cyanogruppe; en -SCHF₂-gruppe; en -SCF₃-gruppe; en -SF₅-gruppe; en -SO₂CH₃-gruppe; en -SO₂CF₃-gruppe; en

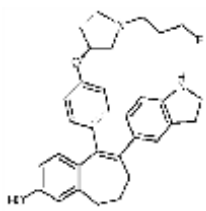
-Si(CH₃)₃-gruppe; en oksetangruppe; en piperidingruppe; en morfolingruppe; en pyrrolidingruppe eller en triazolongruppe; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 **4.** Forbindelsen av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** R₃ er en -COOH-gruppe eller en -OH-gruppe; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

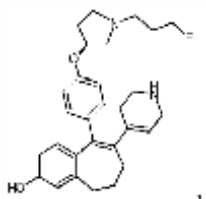
- 10 **5.** Forbindelsen av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **karakterisert ved at** forbindelsen er 5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-3-ol av formelen



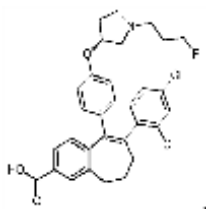
5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen



- 15 5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen

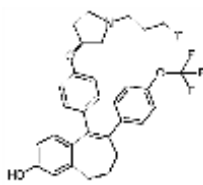


- 20 6-(2,4-diklorfenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-karboksylsyre av formelen

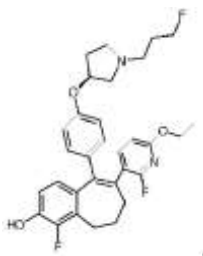


5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen

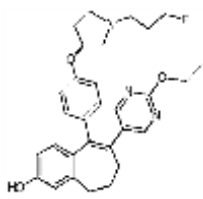
4



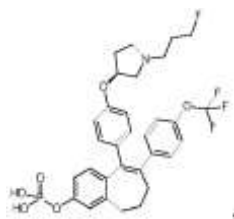
6-(6-etoksy-2-fluor-3-pyridyl)-1-fluor-5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen



5 6-(2-etoksy-5-pyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen



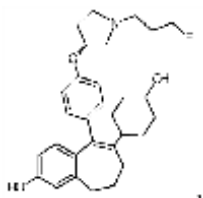
[5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-[4-(trifluormetoksy)fenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-yl]dihydrogenfosfat av formelen



10

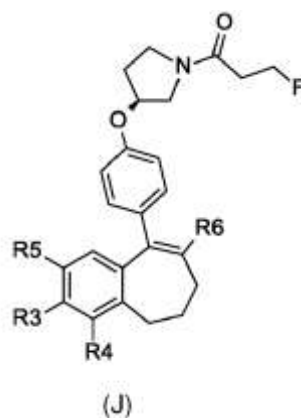
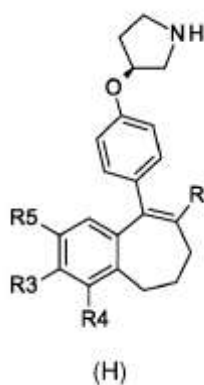
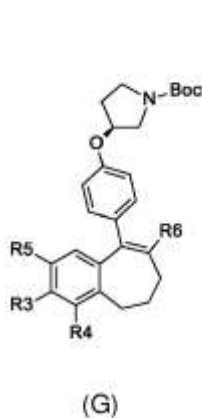
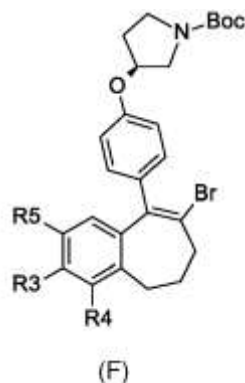
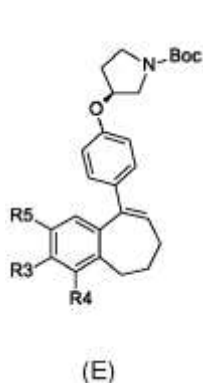
eller

5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-6-(4-hydroksysykloheksyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-ol av formelen



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelsene valgt fra de følgende formlene:



- 5 hvori R3, R4, R5 og R6 er som definert i formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

7. Medikament, **karakterisert ved at** det omfatter en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

8. Farmasøytisk sammensetning, **karakterisert ved at** den omfatter en forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst ett farmasøytisk hjelpestoff.

- 15 9. Forbindelse av formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av ovulatorisk dysfunksjon, kreft, endometriose, osteoporose, godartet prostatahypertrofi eller betennelse.

- 20 10. Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 9 ved behandlingen av kreft.

11. Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 10, hvori kreften er en østrogenreseptoravhengig kreft.

5 **12.** Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 10 eller 11, hvori kreften er valgt fra bryst-, eggstokk-, endometrie-, prostata-, livmor-, livmorhals- og lungekreft, eller en metastase derav.

13. Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvori metastasen er en cerebral metastase.

10

14. Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvori kreften er resistent mot anti-hormonell behandling.