



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3544966 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 233/47 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07C 279/14 (2006.01)
C07D 209/20 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.09
(86)	European Application Nr.	19714298.7
(86)	European Filing Date	2019.02.11
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.02
(30)	Priority	2018.02.07, WO, PCT/CN18/075515 2018.02.08, WO, PCT/CN18/075791
(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	NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	GODTFREDSON, Sven Erik, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, USA KAGAN, Mark, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, USA LIU, Yugang, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, USA PRASHAD, Mahavar, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, USA ZHU, Saijie, China Novartis Institutes for BioMedical Research , Co., Ltd.4218 Jinke Road, Pudong New Area, Shanghai 200032, Kina WANG, Zhaoyin, Shanghai Institute of Organic Chemistry345 Lingling Road, Shanghai 20032, Kina CHAI, Yongshuai, Shanghai Institute of Organic Chemistry345 Lingling Road, Shanghai 200032, Kina

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **SUBSTITUTED BISPHENYL BUTANOIC ESTER DERIVATIVES AS NEP INHIBITORS**

(56) References

Cited: EP-A1- 0 555 175
WO-A1-2014/029848
WO-A2-2010/136474
WO-A1-2014/126979
WO-A1-2014/126972

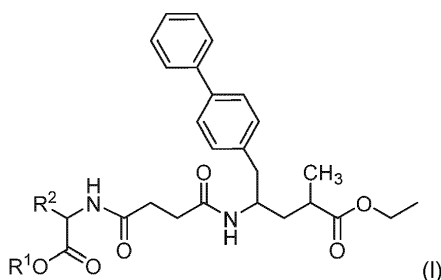
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP3544966

1

Patentkrav

1. En forbindelse med formelen (I):



hvor:

R¹ er H eller (C₁-C₄)alkyl;

R² er H, (C₁-C₄)alkyl, (C₆-C₁₀) aryl, eller 5- eller 6-leddet heteroaryl som omfatter 1-3 heteroatomer valgt fra N, S, og O, hvor alkylet eventuelt er substituert med én eller flere R³, og hvor arylet og heteroarylet eventuelt er substituert med én eller flere R⁴;

hver R³ er uavhengig ved hver forekomst -NH₂, (C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)-dialkylamino, -OH, -SH, -S(C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CONH₂, -NHC(NH)NH₂, (C₆-C₁₀)-aryl, eller 5- to 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl som omfatter 1-3 heteroatomer valgt fra N, O, og S, hvor arylet og heteroarylet eventuelt er substituert med én eller flere R⁵;

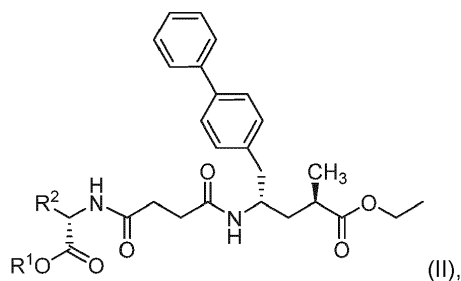
hver R⁴ er uavhengig ved hver forekomst (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)haloalkoksy, halogen, -NH₂, -OH eller CN; og

hver R⁵ er uavhengig ved hver forekomst (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)haloalkoksy, halogen, -NH₂, -OH eller CN; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen i henhold til krav 1, som har en formel (II):

2

EP3544966



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i henhold til krav 1 eller 2,
5 hvor R¹ er H, etyl eller t-butyl.

4. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i henhold til et hvilket som
helst av kravene 1 til 3, hvor R² er H eller (C₁-C₄)alkyl eventuelt substituert med én til to
R³.

10

5. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i henhold til et hvilket som
helst av kravene 1 til 4, hvor R² er H eller (C₁-C₄)alkyl eventuelt substituert med -NH₂.

6. Forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i henhold til et hvilket som
15 helst av kravene 1 til 5, hvor R¹ er H, etyl eller t-butyl, og R² er H eller (C₄)alkyl eventuelt
substituert med -NH₂.

7. Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra:

20 (4-(((2S,4R)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-
oksobutanoyl)-L-leucin;

(4-(((2S,4R)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-
oksobutanoyl)-L-lysin; og

tert-butyl (4-(((2S,4R)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-
yl)amino)-4-oksobutanoyl)-L-lysinat;

25 etyl (2R,4S)-5-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-4-(4-(((S)-1-etoksy-4-metyl-1-oksopentan-2-
yl)amino)-4-oksobutanamido)-2-metylpentanoat;

(4-(((2S,4R)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-
oksobutanoyl)-L-arginin;

- (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-histidin;
- (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)glycin;
- 5 (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-alanin;
- (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-valin;
- (4-(((2*S*, 4*R*)-1-([1, 1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)-amino)-
- 10 4-oksobutanoyl)-*L*-fenylalanin;
- (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-tryptofan; og
- (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-isoleucin;
- 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
8. Forbindelsen ifølge krav 7 som er (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-leucin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 9. Forbindelsen ifølge krav 7 som er (4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-bifenyl]-4-yl)-5-etoksy-4-metyl-5-oksopentan-2-yl)amino)-4-oksobutanoyl)-*L*-histidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 10. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.
11. En kombinasjon som omfatter en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av
- 30 kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere terapeutisk aktive midler.
12. Kombinasjonen i henhold til krav 11, hvor de terapeutisk aktive midlene er valgt fra HMG-Co-A reduktase inhibitor, en angiotensin-reseptor blokkerer, en kalsiumkanal

blokkerer, en endotelin antagonist, en renin inhibitor, et diuretikum, en ApoA-I etterligner, et anti-diabetisk middel, et fedmereduserende middel, en aldosteron-reseptor blokkerer, en endotelin-reseptor blokkerer, en aldosteron-syntase inhibitor, en CETP inhibitor, og en fosfodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor.

5

13. Kombinasjonen ifølge krav 12, hvor kombinasjonen omfatter en Angiotensin Reseptor Blokkerer valgt fra valsartan, candesartan, losartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan, fimasartan, og azilsartan, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

10 14. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, for anvendelse som et medikament.

15 15. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, for anvendelse ved behandlingen av en lidelse eller sykdom valgt fra hypertensjon, resistent hypertensjon, pulmonal hjertesykdom, pulmonal hypertensjon, pulmonal arteriell hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HF-PEF), hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HF-REF), mitralstenose og oppstøt, venstre ventrikkel hypertrofi, angina, kronisk nyresykdom, nyresvikt, diabetisk nefropati, ikke-diabetisk nefropati, 20 kontrast-indusert nefropati, nefrotisk syndrom, glomerulonefritt, sclerodermi, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, nyre-vaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati og terminal nyresvikt (ESRD), endotel-dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon, kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk kardiomyopati, supraventrikulær og ventrikulær arytmi, kardiell dysrytmi, atrieflimmer (AF), nytt utbrudd av atrieflimmer, 25 tilbakevendende atrieflimmer, hjerte fibrose, atrieflagring, skadelig vaskulær remodellering, plakk stabilisering, hjerteinfarkt (MI), nyrefibrose, polycystisk nyresykdom (PKD), nyresvikt, syklisk ødem, Menières sykdom, hyperaldosteronisme, hyperkalsiuri, ascites, glaukom, menstruasjons forstyrrelse, for tidlig fødsel, pre-eklamsi, endometriose, og reproduktiv forstyrrelse, astma, obstruktiv søvn apne, inflammasjon, leukemi, smerte, 30 epilepsi, affektive lidelser, depresjon, psykotisk tilstand, fedme, gastrointestinal forstyrrelse, sårheling, septisk sjokk, magesyresekresjon dysfunksjon, hyperreninemi, cystisk fibrose, restenose, type-2 diabetes, metabolsk syndrom, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose, og seksuell dysfunksjon hos menn og kvinner.

16. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 15, hvor sykdommen eller lidelsen er valgt fra hypertensjon, pulmonal hypertensjon, isolert systolisk hypertensjon, resistent hypertensjon, perifer vaskulær sykdom, hjertesvikt, hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HF-PEF), hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HF-REF), eller
5 pulmonal arteriell hypertensjon.

17. Forbindelsen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvor forbindelsen er anvendt sammen, samtidig eller sekvensielt med en Angiotensin Reseptor Blokkerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
10

18. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 17, hvor forbindelsen er anvendt sammen, samtidig eller sekvensielt med en Angiotensin Reseptor Blokkerer valgt fra valsartan, candesartan, losartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan, fimasartan, og azilsartan, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
15

19. Forbindelsen for anvendelse i henhold til krav 18, hvor forbindelsen er anvendt sammen, samtidig eller sekvensielt med valsartan, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.