



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3730487 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.27
(86)	European Application Nr.	20179813.9
(86)	European Filing Date	2017.06.09
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.28
(30)	Priority	2016.06.13, US, 201662349479 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
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	BLOMGREN, Peter A, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA CURRIE, Kevin S, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA FARAND, Julie, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA GEGE, Christian, c/o Phenex Pharmaceuticals AG Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen, Tyskland KROPF, Jeffrey E, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA XU, Jianjun, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

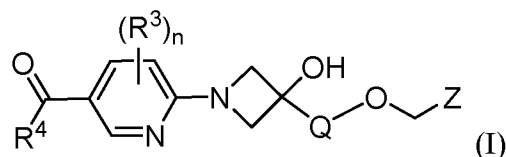
(54)	Title	AZETIDINE DERIVATIVES AS FXR (NR1H4) MODULATORS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2011/020615 WO-A1-2013/007387 CAROTTI, A. ET AL.: "Beyond Bile Acids: Targeting Farnesoid X Receptor (FXR) with Natural and Synthetic Ligands", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, 2014, pages 2129-2142, XP002772460, CARR ROTONYA M ET AL: "FXR Agonists as Therapeutic Agents for Non-alcoholic Fatty Liver Disease", CURRENT ATHEROSCLEROSIS REPORTS, CURRENT SCIENCE, US, vol. 17, no. 4, 18 February 2015 (2015-02-18), pages 1-14, XP035470130, ISSN: 1523-3804, DOI: 10.1007/S11883-015-0500-2 [retrieved on 2015-02-18]
------	----------------------	---

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

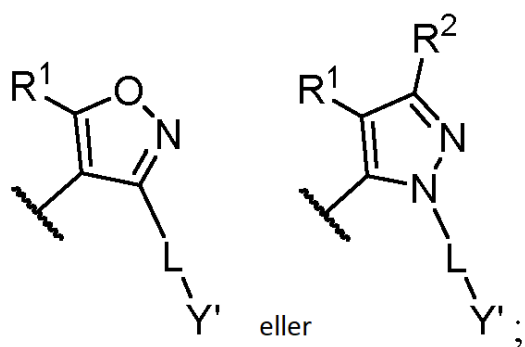
1. Forbindelse med formel (I):



hvor:

- 5 Q er fenylen eller pyridylen, som hver valgfritt kan være valgfritt substituert med én eller to substituenten valgt fra halogen, metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ eller $-\text{CF}_3$;

Z er:



L er valgt fra gruppen bestående av en binding, C_{1-3} -alkylen og C_{1-3} -alkylen-O-;

- 10 Y' er fenyl eller pyridyl, hvor nevnte fenyl og pyridyl er substituert med én, to eller tre grupper valgt fra halogen, C_{1-3} -alkyl, fluor- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoksy og fluor- C_{1-3} -alkoksy;

R^1 er C_{1-4} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl, hvor:

- 15 nevnte C_{1-4} -alkyl er valgfritt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, hydroksyl, C_{1-3} -alkoksy og fluor- C_{1-3} -alkoksy; og

nevnte C_{3-6} -cykloalkyl er valgfritt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra fluor, hydroksyl, C_{1-3} -alkyl, fluor- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoksy og fluor- C_{1-3} -alkoksy;

R^2 er hydrogen, fluor, CH_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$ eller CF_3 ;

R^3 er halogen, C_{1-4} -alkyl, halo- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy eller halo- C_{1-4} -alkoksy;

R^4 er hydroksyl, C_{1-6} -alkoksy, halo- C_{1-6} -alkoksy eller $-NR^5R^6$;

R^5 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller halo- C_{1-6} -alkyl;

- 5 R^6 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, hvor nevnte C_{1-6} -alkyl er valgfritt substituert med 1 til 6 substituenten uavhengig valgt fra halogen, $-SO_3H$ og $-CO_2H$; og

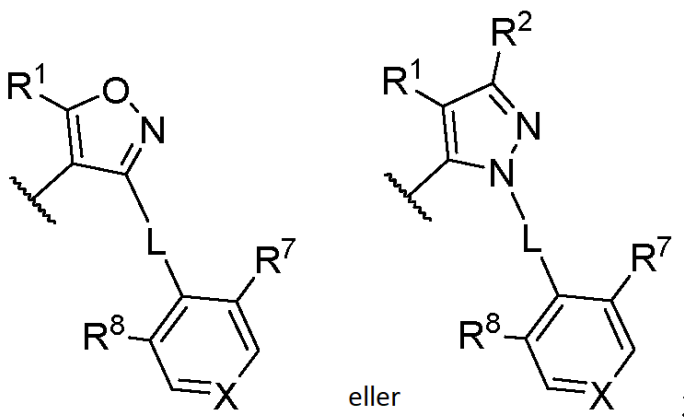
n er 0 eller 1;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

- 10 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^4 er hydroksyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor Q er fenylen substituert med ett klor; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av
15 stereoisomerer eller en tautomer derav.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor Z er:



og X er CH , $C-CH_3$ eller N ;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor:

L er en binding;

5 R^1 er C_{1-4} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl;

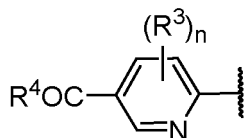
R^2 er hydrogen; og

R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra halogen, C_{1-3} -alkoksy og fluor- C_{1-3} -alkoksy;

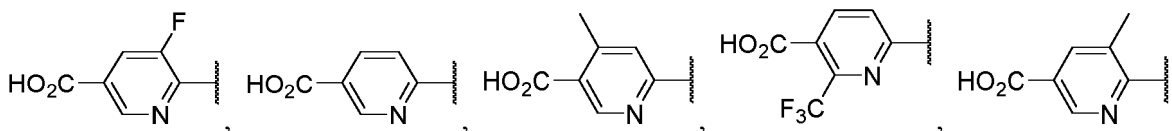
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

10 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor R^1 er cyklopropyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

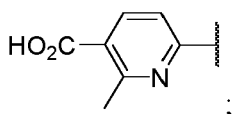
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor



15 er:

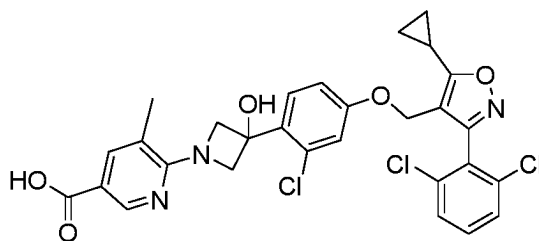
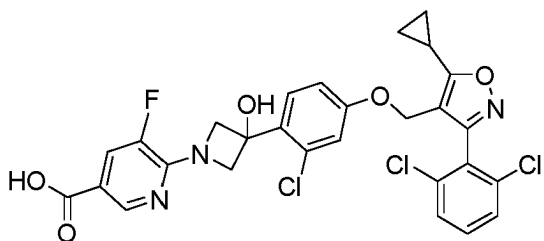
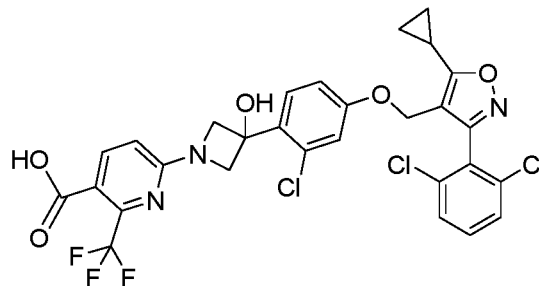
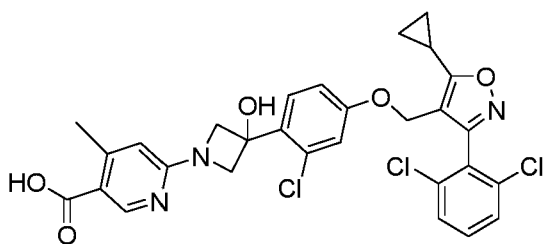
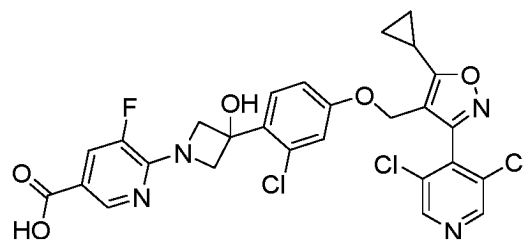
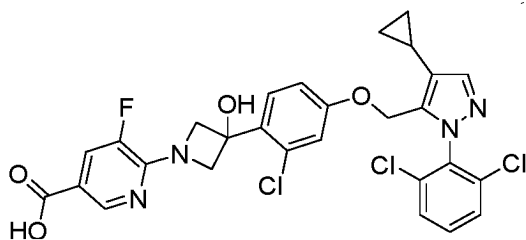
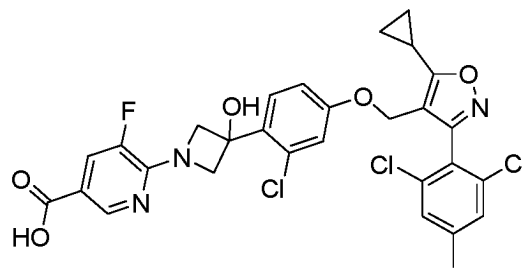
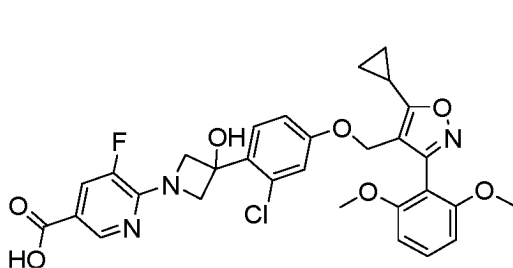


eller

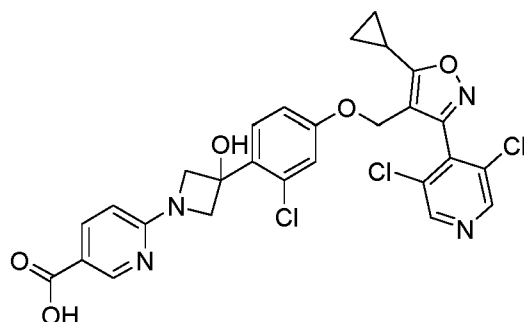
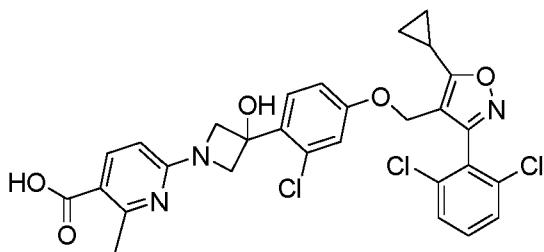


20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

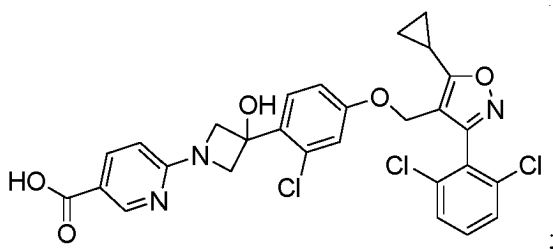
8. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:



5



og



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en stereoisomer, en blanding av stereoisomerer eller en tautomer derav.

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
5 som helst av kravene 1-8 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av:

10 en kronisk intrahepatisk eller en eller en form for ekstrahepatisk kolestatisk tilstand;

leverfibrose;

obstruktiv betennelsesforstyrrelse i leveren;

kronisk betennelsesforstyrrelse i leveren;

levercirrhose;

15 leversteatose eller et forbundet syndrom;

kolestatiske eller fibrotiske effekter som er assosiert med alkoholindusert cirrhose eller med virusbårne former for hepatitt;

leversvikt eller leveriskemi etter større leverreseksjon;

kjemoterapi-assosiert steatohepatitt (CASH);

20 akutt leversvikt; og

inflammatorisk tarmsykdom.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av:

5 en lipid- og lipoproteinforstyrrelse;

diabetes type I;

diabetes type II;

10 kliniske komplikasjoner av diabetes type I og type II valgt fra gruppen bestående av diabetisk nefropati, diabetisk neuropati, diabetisk retinopati og andre observerte virkninger av klinisk manifestert langvarig diabetes;

ikke-alkoholsk fettleversykdom (NAFLD);

ikke-alkoholsk steatohepatitt (NASH);

obesitas;

15 et metabolsk syndrom valgt fra gruppen bestående av kombinerte tilstander med dyslipidemi, diabetes og abnormt høy kroppsmasseindeks;

akutt myokardialt infarkt;

akutt slag; og

trombose som finner sted som slutt punkt av kronisk obstruktiv aterosklerose.

20 12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen bestående av

en ikke-ondartet hyperproliferativ forstyrrelse;

en ondartet hyperproliferativ forstyrrelse valgt fra gruppen bestående av hepatocellulært karsinom, kolonadenom og polyposis;

kolonadenokarsinom;

brystkreft;

- 5 bukspyttkjerteladenokarsinom;

Barrett's spiserør; og

Andre former for neoplastiske sykdommer i mage-tarm-trakten og leveren.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller en sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling av ikke-alkoholsk
10 steatohepatitt (NASH).

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling av primær biliær cirrhose (PBC) eller primær skleroserende kolangitt (PSC).

- 15 Anvendelse av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for fremstilling av et legemiddel for behandling av en FXR-mediert tilstand.