



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3921327 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 5/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.08.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.05
(86)	European Application Nr.	20709101.8
(86)	European Filing Date	2020.02.06
(87)	The European Application's Publication Date	2021.12.15
(30)	Priority	2019.02.07, US, 201962802210 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	Ardelyx, Inc., 34175 Ardenwood Blvd., Suite 200, Fremont, California 94555, USA
(72)	Inventor	DRAGOLI, Dean, c/o Ardelyx, Inc. 34175 Ardenwood Blvd Suite 200, Fremont, California 94555, USA LUEHR, Gary, c/o Ardelyx, Inc. 34175 Ardenwood Blvd, Suite 200, Fremont, California 94555, USA CHEN, Tao, c/o Ardelyx, Inc. 34175 Ardenwood Blvd, Suite 200, Fremont, California 94555, USA LEWIS, Jason, c/o Ardelyx, Inc. 34175 Ardenwood Blvd, Suite 200, Fremont, California 94555, USA LEADBETTER, Michael, c/o Ardelyx, Inc. 34175 Ardenwood Blvd, Suite 200, Fremont, California 94555, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

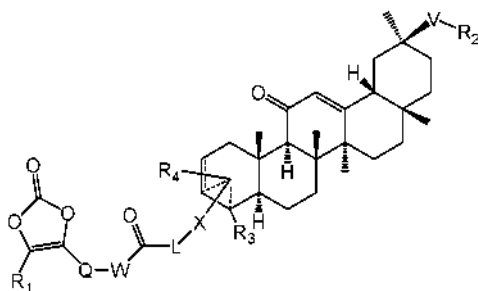
(54)	Title	GLYCYRRHETINIC ACID DERIVATIVES FOR USE IN TREATING HYPERKALEMIA
(56)	References Cited:	US-A1- 2015 218 206 DENISE V KRATSCHMAR ET AL: "Characterization of activity and binding mode of glycyrrhetic acid derivatives inhibiting 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2", JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 125, no. 1, 31 December 2010 (2010-12-31), pages 129-142, XP028385076, ISSN: 0960-0760, DOI: 10.1016/J.JSBMB.2010.12.019 [retrieved on 2011-01-12] YOON YEOHONG ET AL: "Discovery of ursolic acid prodrug (NX-201): Pharmacokinetics and in vivo antitumor effects in PANC-1 pancreatic cancer", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 22, 6 October 2016 (2016-10-06), pages 5524-5527, XP029803178, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.10.008

RAWINDRA GAWARE ET AL: "Synthesis of new glycyrrhetic acid derived ring A azepanone, 29-urea and 29-hydroxamic acid derivatives as selective 11-hydroxysteroid dehydrogenase 2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY : A TETRAHEDRON PUBLICATION FOR THE RAPID DISSEMINATION OF FULL ORIGINAL RESEARCH PAPERS AND CRITICAL REVIEWS ON BIOMOLECULAR CHEMISTRY, MEDICINAL CHEMISTRY AND RELATED DISCIPLINES, ELSEVIER, NL, vol. 19, no. 6, 3 February 2011 (2011-02-03), pages 1866-1880, XP028176790, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.02.005 [retrieved on 2011-02-11]

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 formel I eller et salt derav:



I

5 hvori,

X er en binding, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- eller -N(R_x)-S(O)_n-;

L er en binding, alkylen hvori én eller flere ikke-tilstøtende metylengrupper av alkylenet erstattes med -O-; toverdig aryl eller toverdig heteroaryl; eller L er alkylen-Y-alkylen hvori Y er O, NR_x, S, SO, SO₂ eller en toverdig heterosyklus; hvori alkylengruppene eventuelt substitueres med OH, -C(O)O-R₁, alkyl eller alkyl substituert med OH eller -C(O)O-R₁; og hvori et karbon av alkylengruppene og R_x eventuelt sammen danner en heterosyklus; forutsatt at når X er noe annet enn en binding, så er L noe annet enn en binding;

W er O eller S;

15 Q er en binding eller alkylen;

R₁ er H, alkyl, en karbocyklus eller en heterosyklus hvori alkylet, karbocyklusen og heterosyklusen hver eventuelt er substituert med halogen, OH, amino, okso, karboksy, acyloksy, alkoksykarbonyl, alkoksyacyloksy, alkoksykarbonyloksy, aminokarbonyl, en karbocyklus eventuelt substituert med alkyl, halogenalkyl, okso, amino og halogen og en heterosyklus eventuelt substituert med alkyl, okso, amino og halogen; og en karbocyklus eller heterosyklus eventuelt substituert med alkyl, halogenalkyl, okso, amino og halogen;

V er -C(O)O-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-O-, -C(O)O-(CH₂)_n-Y-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)-O-, -NH-C(O)-N(R₅)- eller NH-S(O)_n-; hvori Y er en toverdig heterosyklus eventuelt substituert med alkyl, halogen, OH, amino,

25 karboksyl og okso;

R₂ er H eller R₅;

R₃ er fraværende eller alkyl;

R₄ er fraværende, H, OH, =O, -R₆, -O-R₆, -C(O)O-R₆, -O-C(O)-R₆, -O-C(O)-O-R₆,

$-O-C(O)-NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5-C(O)-R_6$, $-NR_5-C(O)-O-R_6$, $-NR_5-SO_2-R_6$, $=N-O-R_5$;

R_5 er H eller alkyl eventuelt substituert med en karbosyklus eller heterosyklus hvori karbosykluset og heterosykluset eventuelt er substituert med halogen, OH, okso og alkyl;

R_6 er H, alkyl, en karbosyklus, en heterosyklus hvori alkylet, karbosykluset og

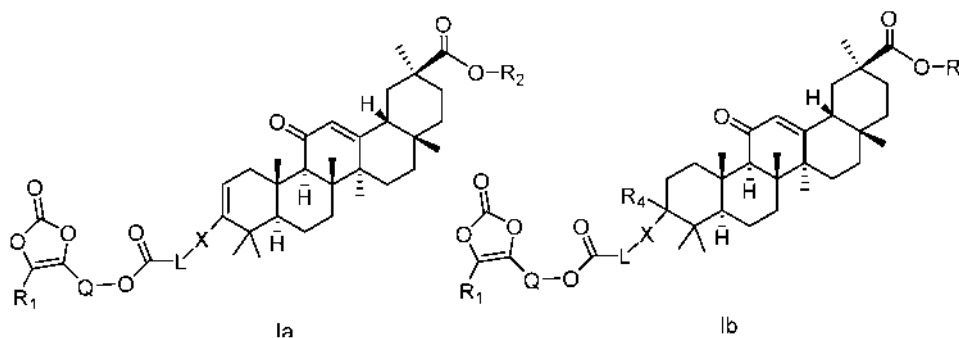
heterosykluset eventuelt er substituert med halogen, OH, SH, alkyltio, $-S(O)$ -alkyl, $-SO_2$ -alkyl, amino, $-NHC(O)$ -alkyl, okso, alkyl, karboksyl, acyl, acyloksy, alkoksy, alkoksykarbonyl, en karbosyklus eventuelt substituert med halogen, OH, amino eller alkyl, eller en heterosyklus eventuelt substituert med halogen, OH, amino eller alkyl; og hvori én eller flere ikke-tilstøtende metylengrupper i hver av alkylgruppene til R_6 eventuelt erstattes med $-O-$ eller $-S-$;

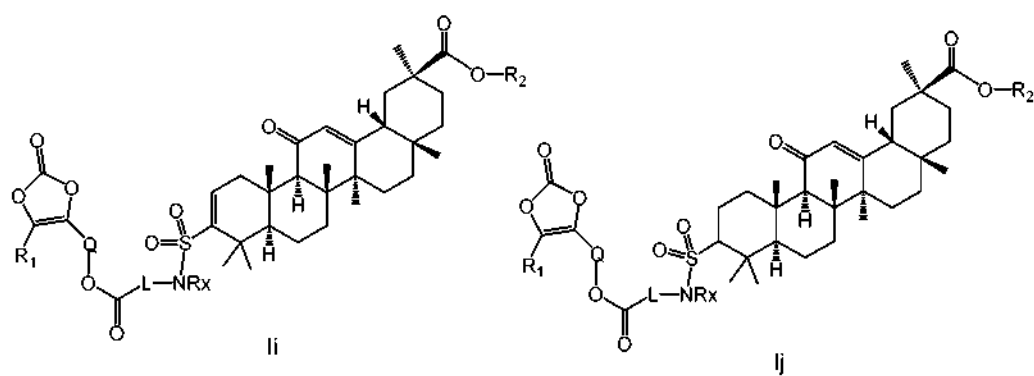
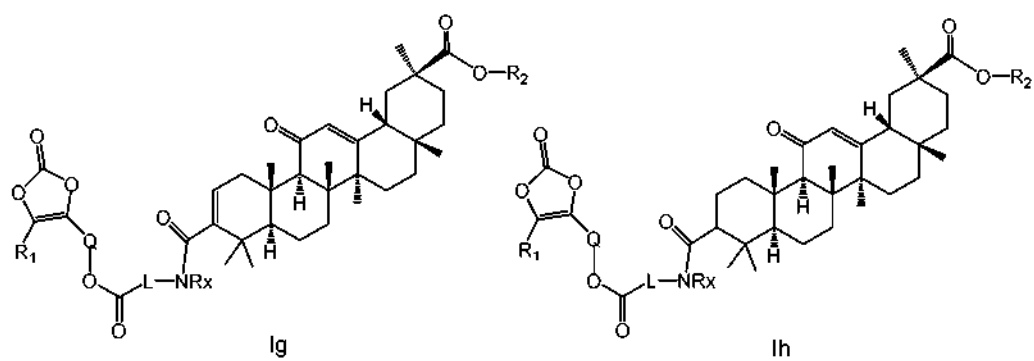
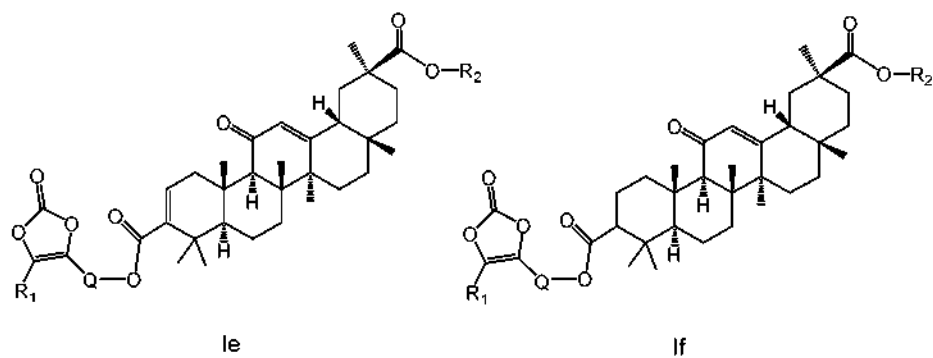
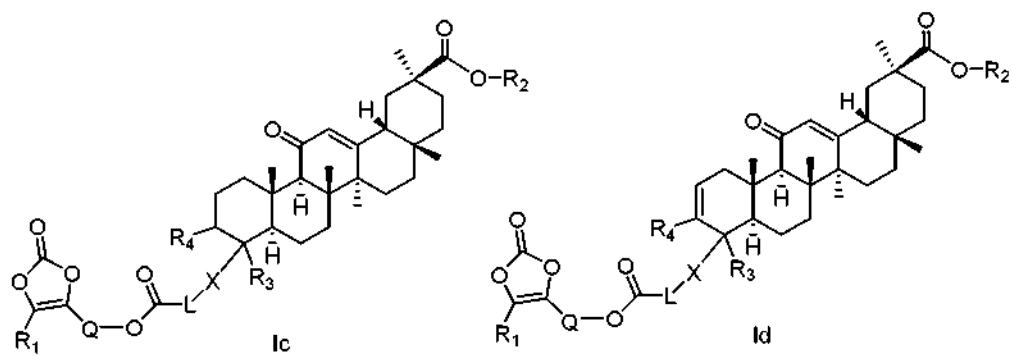
R_x er H, $-C(O)O-R_1$, eller alkyl eventuelt substituert med $-C(O)O-R_1$; og

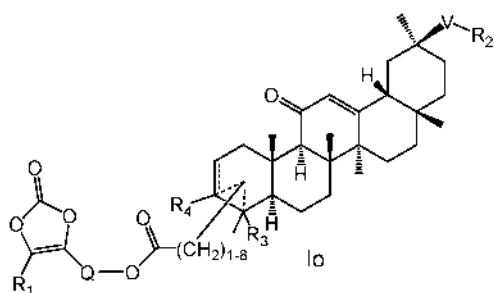
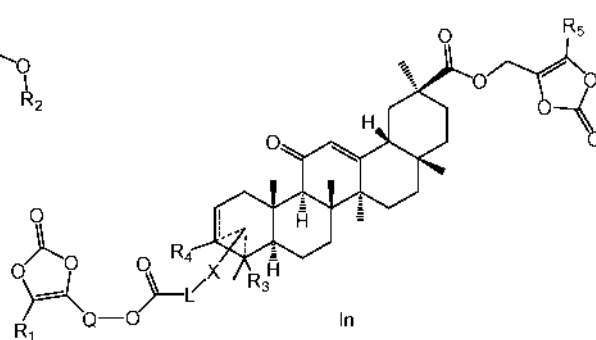
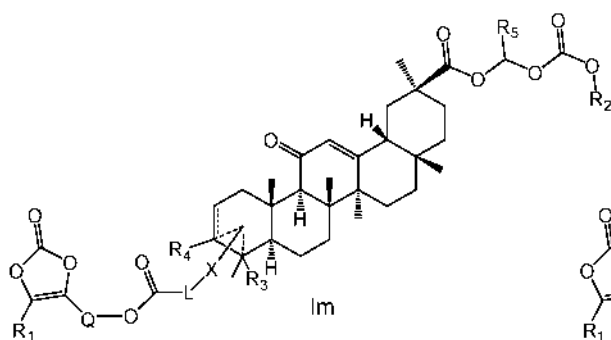
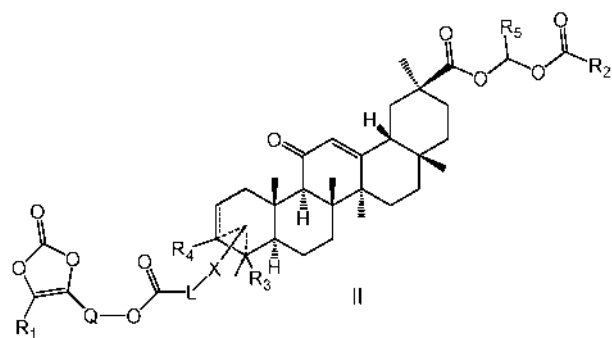
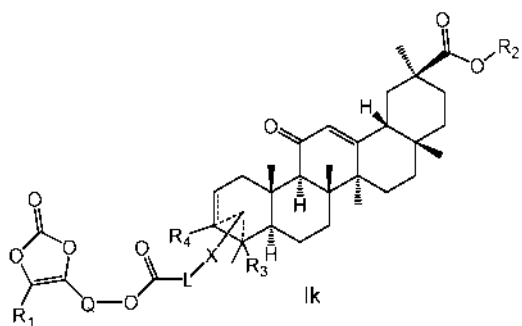
n er 1 eller 2,

hvori de stiplede linjene mellom 2- og 3-posisjonene til det smeltede ringsystemet indikerer alternativt en enkelt- eller dobbeltbinding; og hvori de stiplede linjene som konvergerer inne i det smeltede ringsystemet indikerer at R_4 , når til stede, og gruppen omfattende $-X-L-C(O)-Q-$ kan festes alternativt i 3-posisjonen eller 4-posisjonen til det smeltede ringsystemet.

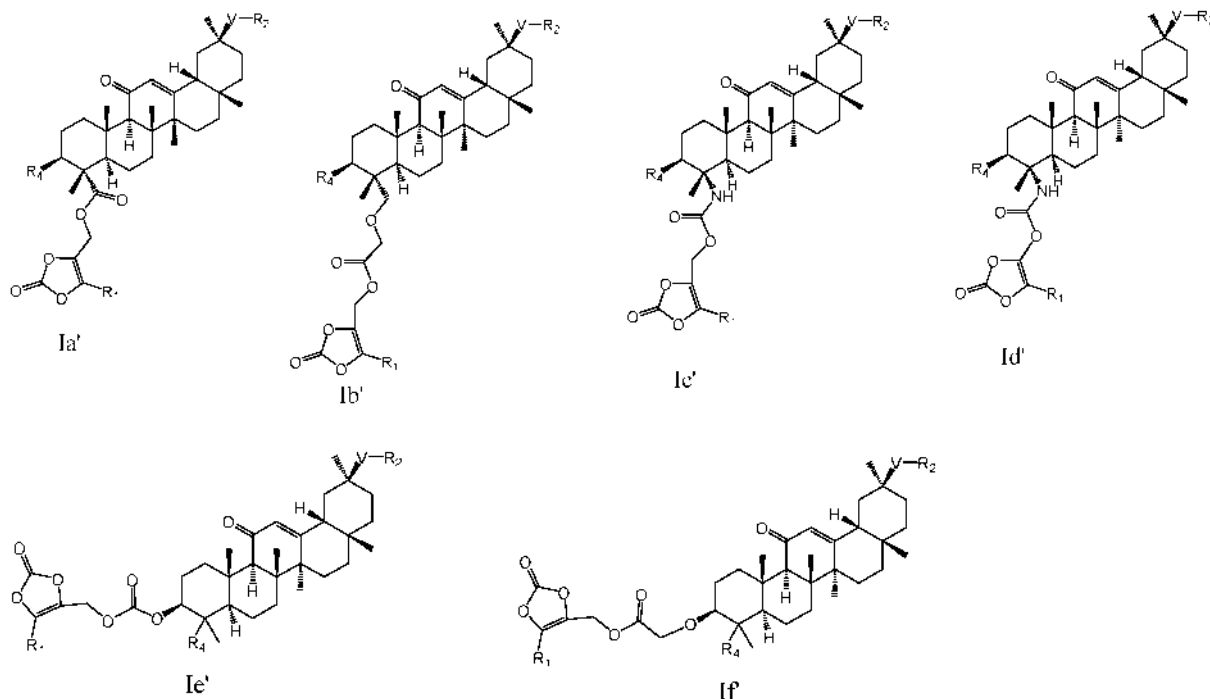
2. Forbindelsen ifølge krav 1, som har strukturen til en hvilken som helst av Ia - Io:







eller formel Ia'- If:



3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori V er -C(O)-O- og R₂ er H.

5 4. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R₁ er metyl, etyl eller isopropyl.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori X og L begge er bindinger.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori Q er O.

10

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori R₃ er metyl.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er -O-C(O)-R₆ og

R₆ er alkyl, karbocyklus eller heterocyklus; hvori alkylet eventuelt er substituert med

15 hydroksyl, halogenkarboksy, alkoksy, alkyltio, amino, NHC(O)-alkyl, en heterocyklus eventuelt substituert med alkyl; og karbocyklusen og

heterocyklusen er eventuelt substituert med halogen, hydroksyl og alkyl, hvori alkylet eventuelt er substituert med hydroksyl, halogenkarboksy; og hvor én eller flere ikke-tilstøtende metylengrupper er erstattet med -O-.

20

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er NH₂, alkoksy,

OH, =N-O-alkyl, =N-OH.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er R₆ og R₆ er fenyl eventuelt substituert med alkoksy.

5

11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er R₆ og R₆ er en heterosyklus eventuelt substituert med halogen, alkyl, okso og alkoksykarbonyl.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er -NHC(O)-R₆.

10

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er -NHC(O)-O-R₆ eller -O-C(O)-O-R₆.

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er O-R₆.

15

15. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori R₄ er -NR₅R₆ eller -O-C(O)-R₆ og R₆ er metyl, etyl eller syklopropyl.