



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4119561 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

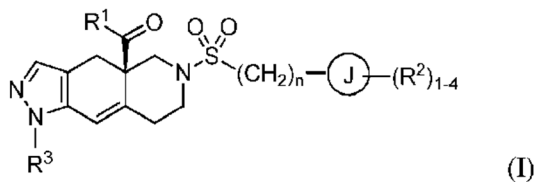
(45)	Translation Published	2024.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.11
(86)	European Application Nr.	22193438.3
(86)	European Filing Date	2013.05.24
(87)	The European Application's Publication Date	2023.01.18
(30)	Priority	2012.05.25, US, 201261651669 P 2012.08.20, US, 201261691083 P 2012.10.19, US, 201261715907 P 2013.02.01, US, 201361759520 P 2013.03.14, US, 201361781629 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
(62)	Divided application	EP3851107, 2013.05.24
(73)	Proprietor	Corcept Therapeutics Incorporated, 101 Redwood Shores Parkway, Redwood City, CA 94065, USA
(72)	Inventor	HUNT, Hazel, Storrington, Storbritannia JOHNSON, Tony, Harlow, Storbritannia RAY, Nicholas, Harlow, Storbritannia WALTERS, Iain, Nottingham, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	HETEROARYL-KETONE FUSED AZADECALIN GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/087769 WO-A1-2012/027702

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 som har formelen:



hvor

- 5 R^1 er en heteroarylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 4 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, valgfritt substituert med 1-4 grupper som hver uavhengig velges fra R_{1a} ;
- hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN, N-oksid, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl;
- 10 ring J velges fra gruppen bestående av en sykloalkylring, en heterosykloalkylring, en arylring og en heteroarylring, hvor heterosykloalkyl- og heteroarylringene har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 4 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S;
- 15 hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, C_{1-6} -alkyl- C_{1-6} -alkoksy, -CN, -OH, - $NR^{2a}R^{2b}$, - $C(O)R^{2a}$, - $C(O)OR^{2a}$, - $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, - SR^{2a} , - $S(O)R^{2a}$, - $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl, hvor heterosykloalkylgruppene valgfritt substitueres med 1-4 R^{2c} -grupper;
- 20 alternativt kombineres to R^2 -grupper som er forbundet med det samme karbon, for å danne en okso-gruppe (=O);
- alternativt kombineres to R^2 -grupper for å danne en heterosykloalkylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 3 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, hvor heterosykloalkylringen valgfritt substitueres
- 25 med fra 1 til 3 R^{2d} -grupper;
- R^{2a} og R^{2b} velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl;

4119561

2

hver R^{2c} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN og $-NR^{2a}R^{2b}$;

hver R^{2d} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl, eller to R^{2d} -grupper som er festet til det samme ringatom, kombineres for å danne (=O);

- 5 R^3 velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl, hver valgfritt substituert med 1-4 R^{3a} -grupper;

hver R^{3a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C_{1-6} -haloalkyl;

n i senket skrift er et heltall fra 0 til 3;

- 10 eller salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor

- 15 R^1 er en heteroarylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 4 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, valgfritt substituert med 1-4 grupper som hver uavhengig velges fra R_{1a} ;

hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl;

- 20 ring J velges fra gruppen bestående av en sykloalkylring, en heterosykloalkylring, en arylring og en heteroarylring, hvor heterosykloalkyl- og heteroarylringene har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 3 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S;

- 25 hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN, $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl, hvor heterosykloalkylgruppene valgfritt substitueres med 1-4 R^{2c} -grupper;

R^{2a} og R^{2b} velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl;

hver R^{2c} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN og $NR^{2a}R^{2b}$;

R^3 velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl, hver valgfritt substituert med 1-4 R^{3a} -grupper;

- 5 hver R^{3a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C_{1-6} -haloalkyl; og

n i senket skrift er et heltall fra 0 til 3.

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor:

- 10 (a) R^1 er en heteroarylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 3 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, valgfritt substituert med 1-4 grupper som hver uavhengig velges fra R^{1a} ;

hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -haloalkyl og C_{1-6} -alkoksy;

- 15 ring J velges fra gruppen bestående av tetrahydrofuran, fenyl og pyridyl;

hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN, $NR^{2a}R^{2b}$, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl;

R^{2a} og R^{2b} velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl;

- 20 R^3 velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl;

R^{3a} er F; og

n i senket skrift er 0 eller 1; eller

- (b) R^1 er en heteroarylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 3 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, valgfritt substituert med 1-4 grupper som hver uavhengig velges fra R^{1a} ;
- 25

hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -haloalkyl og C_{1-6} -alkoksy;

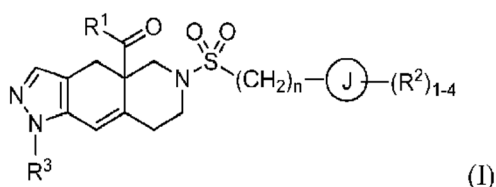
ring J velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl;

hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, CN og C_{5-6} -heterosykloalkyl;

R^3 velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl; og

5 R^{3a} er F.

4. Forbindelse som har formelen:



hvor

10 R^1 er en heteroarylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 4 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, valgfritt substituert med 1-4 grupper som hver uavhengig velges fra R_{1a} ;

hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN, N-oksid, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl;

15

ring J velges fra gruppen bestående av en sykloalkylring, en heterosykloalkylring, en arylring og en heteroarylring, hvor heterosykloalkyl- og heteroarylringene har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 4 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S;

20 hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, C_{1-6} -alkyl- C_{1-6} -alkoksy, -CN, -OH, - $NR^{2a}R^{2b}$, - $C(O)R^{2a}$, - $C(O)OR^{2a}$, - $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, - SR^{2a} , - $S(O)R^{2a}$, - $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} -sykloalkyl og C_{3-8} -heterosykloalkyl, hvor heterosykloalkylgruppene valgfritt substitueres med 1-4 R^{2c} -grupper;

25 alternativt kombineres to R^2 -grupper som er forbundet med det samme karbon, for å danne en okso-gruppe (=O);

alternativt kombineres to R^2 -grupper for å danne en heterosykloalkylring som har fra 5 til 6 ringelementer og fra 1 til 3 heteroatomer som hvert uavhengig velges fra gruppen bestående av N, O og S, hvor heterosykloalkylringen valgfritt substitueres med fra 1 til 3 R^{2d} -grupper;

- 5 R^{2a} og R^{2b} velges hver uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl; hver R^{2c} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, C_{1-6} -alkoksy, C_{1-6} -haloalkoksy, -CN og $-NR^{2a}R^{2b}$;
- hver R^{2d} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-6} -alkyl, eller to R^{2d} -grupper som er festet til det samme ringatom, kombineres for å danne (=O);
- 10 R^3 velges fra gruppen bestående av fenyl og pyridyl, hver valgfritt substituert med 1-4 R^{3a} -grupper;
- hver R^{3a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C_{1-6} -haloalkyl;
- n i senket skrift er 0;
- 15 eller salter derav.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor R^1 velges fra gruppen bestående av

- (a) pyrrol, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, furan, oksazol, isoksazol, oksadiazol, 20 tiofen, tiazol, isotiazol, tiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin og pyridazin;
- (b) 2-pyrrol, 3-pyrrol, 3-pyrazol, 4-pyrazol, 5-pyrazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrazol-1-yl, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, 2-furan, 3-furan, 2-oksazol, 4-oksazol, 5-oksazol, 3-isoksazol, 4-isooksazol, 5-isooksazol, 1,2,4-oksadiazol-3-yl, 1,2,4-oksadiazol-5-yl, 1,2,5-oksadiazol-3-yl, 1,3,4-oksadiazol-2-yl, 2-tiofen, 3-tiofen, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 1,2,3-tiadiazol-4-yl, 1,2,3-tiadiazol-5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,2,5-tiadiazol-3-yl, 1,3,4-tiadiazol-2-yl, 2-pyridin, 3-pyridin, 4-pyridin, pyrazin, 2-pyrimidin, 4-pyrimidin, 5-pyrimidin, 6-pyrimidin, 3-pyridazin, 4-pyridazin, 5-pyridazin og 6-pyridazin;
- 25

(c) pyrazol, imidazol, triazol, furan, oksazol, oksadiazol, tiofen, tiazol, pyridin, pyrazin og pyrimidin; eller

(d) 1-pyrazol, 3-pyrazol, 4-pyrazol, 5-pyrazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 2-furan, 3-furan, 2-oksazol, 4-oksazol, 5-oksazol, 1,2,4-oksadiazol-3-yl, 1,2,4-oksadiazol-5-yl, 1,2,5-oksadiazol-3-yl, 1,3,4-oksadiazol-2-yl, 2-tiofen, 3-tiofen, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-pyridin, 3-pyridin, 4-pyridin, pyrazin, 2-pyrimidin, 4-pyrimidin, 5-pyrimidin og 6-pyrimidin.

10 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 og 5, hvor hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -alkoksy og C_{3-8} -heterosykloalkyl.

15 7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor hver R^{1a} velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, trifluormetyl og metoksy.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 4 til 7, hvor ring J velges fra gruppen bestående av

(a) heterosykloalkyl, aryl og heteroaryl;

20 (b) aryl og heteroaryl; eller

(c) fenyl, pyridin, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, isoksazol, sykloheksyl, tetrahydrofuran og tetrahydro-2H-pyran.

25 9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor ring J er fenyl eller pyridyl.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 4 til 9, hvor hver R^2 velges uavhengig fra gruppen bestående av

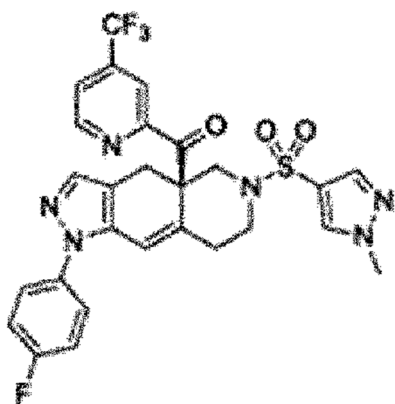
(a) hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-haloalkoksy, C₁₋₆-alkyl-C₁₋₆-alkoksy, -CN, NR^{2a}R^{2b}, C(O)OR^{2a}, S(O)₂R^{2a}, C₃₋₈-sykloalkyl eller C₃₋₈-heterosykloalkyl, hvor heterosykloalkylgruppen har 5-6 ringelementer og 1 til 2 heteroatomer; eller

- 5 (b) hydrogen, metyl, etyl, propyl, isopropyl, F, Cl, -CF₃, CH₂OMe, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -C(O)OH, -C(O)NMe₂, -S(O)₂Me, pyrrolidin, piperidin eller morfolin.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor R³ er 4-F-fenyl.

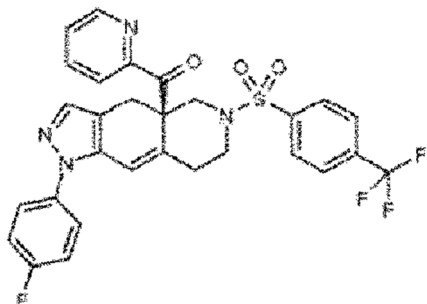
- 10 12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller 5 til 11, hvor n i senket skrift er 0.

13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formelen:



15

14. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formelen:



eller et salt derav.

15. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 og en farmasøytisk akseptabel eksipiens som valgfritt videre omfatter et antiinflammatorisk glukokortikosteroid.

5

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av betennelsessykdommer, autoimmune sykdommer og/eller kreft, hvor fremgangsmåten omfatter å modulere en glukokortikoidreseptor, omfattende å bringe glukokortikoidreseptoren i kontakt med
10 forbindelsen.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lidelse valgt fra gruppen bestående av fedme, diabetes, hjerte-karsykdom, hypertensjon, syndrom X, depresjon, angst, glaukom,
15 humant immundefektvirus (HIV) eller akvirert immunsviktsyndrom (AIDS), nevrodegenerering, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, kognitiv enhancement, Cushings syndrom, Addisons sykdom, osteoporose, svakhet, muskelsvakhet, betennelsessykdommer, osteoartritt, leddgikt, astma og rhinitt, binyrefunksjonrelaterte lidelser, virusinfeksjon, immunsvikt, immunmodulasjon,
20 autoimmune sykdommer, allergier, sårheling, tvangsmessig atferd, multiresistens, addiksjon, psykose, anoreksi, kakeksi, posttraumatisk stressyndrom, postoperativt knokkelbrudd, medisinsk katabolisme, alvorlig psykotisk depresjon, lett kognitiv svikt, psykose, demens, hyperglykemi, stresslidelser, antipsykotikainduisert vektøkning, delirium, kognitiv svekkelse hos deprimerte pasienter, kognitiv
25 deteriorasjon hos individer med Downs syndrom, psykose assosiert med interferon-alfa-terapi, kroniske smerter, smerter assosiert med gastroøsofageal refluks sykdom, post-partum-psykose, post-partum-depresjon, nevrologiske lidelser hos premature barn og migrenehodepine; ved antagonisering av en glukokortikoidreseptor, idet fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ med behov for
30 dette en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, idet lidelsen derved

behandles.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av Cushings syndrom.

5

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av benkreft, brystkreft, prostatakreft, eggstokkreft, hudkreft, hjernekreft, blærekreft, livmorhalskreft, leverkreft, lungekreft, leukemi, lymfom eller nevroblastom.

10

20. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19 for anvendelse i kombinasjon med et ytterligere antineoplastisk middel, valgfritt hvor det ytterligere antineoplastiske middel velges blant taksaner, taksol, doketaxel, paklitaxel, actinomycin, antrasykliner, doksorubicin, daunorubicin, valrubicin, bleomycin og cisplatin.

15