

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO  
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10)

**SI/EP 3074400 T1**

(12)

## PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201430553**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **24.11.2014**

**C07D 487/00 A61P 29/00**  
**A61K 31/00**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

**30.03.2018**

(96) Evropska patentna prijava:

**24.11.2014 EP 14805527.0**

(30) Prednostna pravica:

**26.11.2013 EP 13194475**

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

**WO 2015/078803, 04.06.2015**

(86) Mednarodna patentna prijava:

**24.11.2014 WO PCT/EP2014/075360**

(97) Objava evropskega patenta:

**EP 3074400 B1, 15.11.2017**

(72) Izumitelji: **MATTEI Patrizio, 4125 Riehen, CH;**  
**HUNZIKER Daniel, CH-4313 Moehlin, CH;**  
**DI GIORGIO Patrick, CH-4125 Riehen, CH;**  
**HERT Jerome, CH-4058 Basel, CH;**  
**RUDOLPH Markus, CH-4059 Basel, CH;**  
**WANG Lisha, 4125 Riehen, CH**

(73) Imetnik: **F. Hoffmann-La Roche AG,**  
**Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH**

(74) Zastopnik: **PETOŠEVIĆ d.o.o., Cankarjeva cesta 4, 1000 Ljubljana, SI**

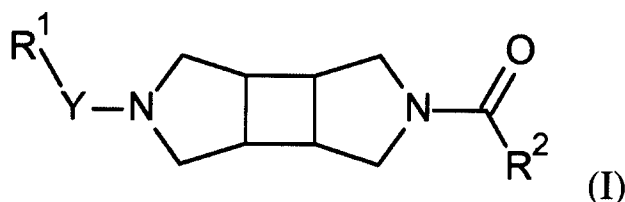
(54) **OKTAHIDRO-CIKLOBUTA(1,2-C;3,4-C')DIPIROLNI DERIVATI KOT ZAVIRALCI AUTOTAKSINA**

**SI/EP 3074400 T1**

# Oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirolni derivati kot zaviralci autotaksina

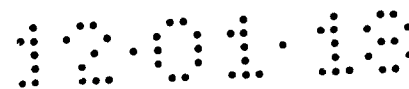
## Patentni zahtevki

### 1. Spojina s formulo (I)



pri čemer velja:

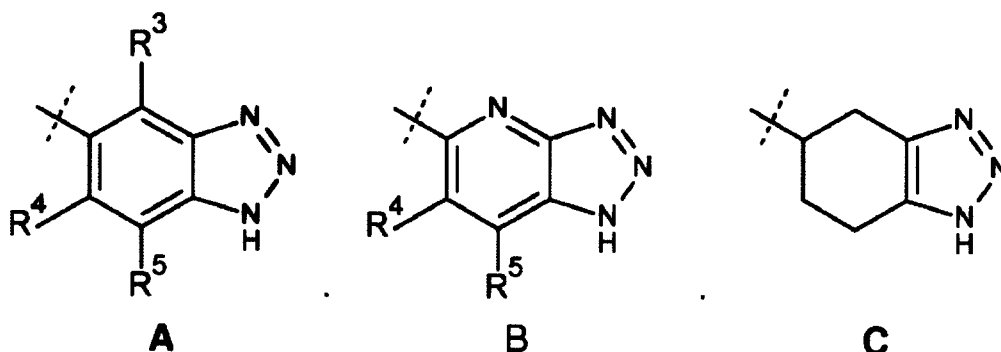
R<sup>1</sup> je substituirani kvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidrokvinolinil, substituirani izokvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidroizokvinolinil, substituirani 9H-karbazolil, substituirani kromanil, substituirani indolil, substituirani naftil, substituirani oksazolil, substituirani fenil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil, substituirani fenoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, substituirani fenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani fenilalkinil, substituirani piridazinil, substituirani piridazinil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani piridazinil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkinil, substituirani piridazinlalkinil, substituirani piridinil, substituirani piridinil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani piridinil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridinilalkinil, substituirani piridinonil, substituirani piridinonil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani pitidinonil C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkinil, substituirani piridinonilalkinil, substituirani tiofenil, substituirani tiofenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil substituirani tiofenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani tetralinil ali substituirani tetralinonil, pri čemer substituirani kvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidrokvinolinil, substituirani izokvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidroizokvinolinil, substituirani 9H-karbazolil, substituirani kromanil, substituirani indolil, substituirani naftil, substituirani oksazolil, substituirani fenil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil, substituirani fenoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, substituirani fenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-



alkenil, substituirani fenilalkinil, substituirani piridazinil, substituirani piridazinil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani piridazinil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridazinilalkinil, substituirani piridinil, substituirani piridinil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani piridinil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridinilalkinil, substituirani piridinonil, substituirani piridinonil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani piridinonil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridinonilalkinil, substituirani tiofenil, substituirani tiofenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani tiofenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani tiofenilalkinil, substituirani tetralinil in substituirani tetralinonil so substituirani z R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> in R<sup>8</sup>;

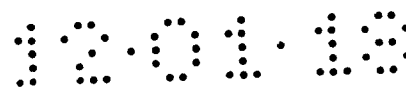
Y je -C(O)- ali -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> je substituirani piridinil, substituirani fenil ali pa je izbran izmed sistemov obročev A, B in C, pri čemer sta substituirani piridinil in substituirani fenil substituirana z enim substituiranim aminosulfonilom, pri čemer je substituirani aminosulfonil substituiran na atomu dušika z enim ali dvema substituentoma, neodvisno izbranim med H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkilom, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom in C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom;



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> in R<sup>5</sup> so neodvisno izbrani med H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom, halogenom, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilom in C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi;

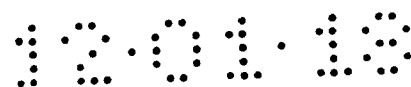
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> in R<sup>8</sup> so neodvisno izbrani iz skupine, ki vsebuje H, halogen, ciano, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, haloalkil, hidroksihalo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-



alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksihalo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkilsulfonil, furanil, tetrahidropiranil, fenil, substituirani fenil, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, piridinil, substituirani piridinil, pirolil, substituirani pirolil, pirolidinil in substituirani pirolidinil, pri čemer so substituirani fenil, substituirani fenilalkoksi, substituirani piridinil, substituirani pirolil in substituirani pirolidinil, substituirani z enim do tremi halogeni;

ali farmacevtsko sprejemljive soli.

2. Spojina po zahtevku 1, pri čemer je R<sup>1</sup> substituirani kvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidrokvinolinil, substituirani izokvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidroizokvinolinil, substituirani 9H-karbazolil, substituirani kromanil, substituirani indolil, substituirani naftil, substituirani oksazolil, substituirani fenil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, substituirani fenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridazinil, substituirani piridinil, substituirani piridinonil, substituirani tetralinil ali substituirani tetralinonil, pri čemer so substituirani kvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidrokvinolinil, substituirani izokvinolinil, substituirani 1,2,3,4-tetrahidroizokvinolinil, substituirani 9H-karbazolil, substituirani kromanil, substituirani indolil, substituirani naftil, substituirani oksazolil, substituirani fenil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkil, substituirani fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoksi, substituirani fenil-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenil, substituirani piridazinil, substituirani piridinil, substituirani piridinonil, substituirani tetralinil in substituirani tetralinonil, substituirani z R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> in R<sup>8</sup>.
3. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–2, pri čemer je R<sup>2</sup> izbran izmed sistemov obročev A in C.
4. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–3, pri čemer je R<sup>2</sup> sistem obročev A.
5. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–4, pri čemer je Y -C(O)-.
6. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–5, pri čemer so R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> in R<sup>5</sup> neodvisno



izbrani iz H in halogena.

7. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–6, pri čemer je  $R^6$  H, halogen, ciano, ciano- $C_1$ - $C_7$ -alkil,  $C_1$ - $C_7$ -alkil, halo- $C_1$ - $C_7$ -alkil,  $C_3$ - $C_8$ -cikloalkil- $C_1$ - $C_7$ -alkoksi,  $C_1$ - $C_7$ -alkoksi,  $C_1$ - $C_7$ -alkoksi- $C_1$ - $C_7$ -alkil, halo- $C_1$ - $C_7$ -alkoksi,  $C_1$ - $C_7$ -alkoksi- $C_1$ - $C_7$ -alkoksi, fenil, fenil- $C_1$ - $C_7$ -alkoksi ali fenil, substituiran z od enim do tremi halogeni.
8. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–7, pri čemer je  $R^7$  H, halogen,  $C_1$ - $C_7$ -alkil,  $C_3$ - $C_8$ -cikloalkil,  $C_1$ - $C_7$ -alkoksi, halo- $C_1$ - $C_7$ -alkoksi,  $C_1$ - $C_7$ -alkilsulfonil, furanil ali tetrahidropiranil.
9. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–8, pri čemer je  $R^8$  H ali  $C_1$ - $C_7$ -alkil.
10. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–9, izbrana iz skupine, ki vključuje:

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-kloro-naftalen-2-il)-metanon;

1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoksi-fenil)-propan-1-on;

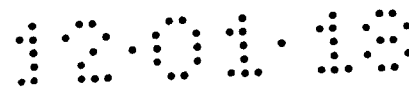
[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanon;

(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoksi-feni1)-propenon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-bromo-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metoksi-naftalen-2-il)-metanon;

(E)-1-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoksi-fenil)-propenon;



6-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karbonil]-naftalene-2-karbonitril;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-2-(4-trifluorometoksi-fenoksi)-etanon;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-2-(2-izopropil-fenoksi)-etanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(5-trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-naftalen-2-il-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-metil-naftalen-2-il)-metanon;

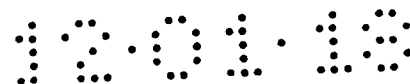
[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(7-metil-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-fenil-naftalen-2-il)-metanon;

(6-bromo-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4'-kloro-bifenil-4-il)-metanon;

(4'-kloro-bifenil-4-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;



[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(5-trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3-metoksi-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metoksi-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-ciklopropilmetoksi-naftalen-2-il)-metanon;

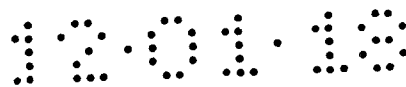
[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-metoksi-naftalen-2-il)-metanon;

2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-1H-indol-5-karbonitril;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3-metoksi-fenil)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-metoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-



c;3,4-c']dipiról-2-il]-[2-(4-kloro-fenil)-5-metil-oksazol-4-il]-metanon;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1-metil-5-trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-kloro-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-kloro-1-metil-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanon;

{2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karbonil]-indol-1-il}-acetonitril;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1-izobutil-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-kvinolin-2-il-metanon;

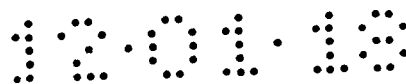
[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-izokvinolin-3-il-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1H-indol-6-il)-metanon;

3-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karbonil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-





c;3,4-c']dipiról-2-il]-kroman-2-il-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1H-indol-5-il)-metanon;

(4-metoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[6-(4-kloro-fenil)-piridin-3-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1-metoksi-izokvinolin-3-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-metil-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(5-kloro-1H-indol-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-naftalen-2-il]-metanon;

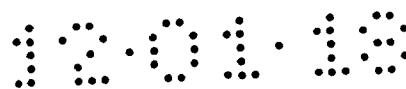
[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(7-fenil-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-etoksi-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-benziloksi-1H-indol-6-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-



c;3,4-c']dipiról-2-il]-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanon;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[1-(3-metoksi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-kvinolin-3-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[1-(2-metoksi-etoksi)-izokvinolin-3-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(1-ciklopropilmetoksi-izokvinolin-3-il)-metanon;

(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-izokvinolin-3-il]-metanon;

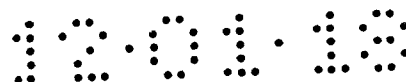
[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-izopropoksi-1H-indol-6-il)-metanon;

4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-izopropoksi-naftalene-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karbonil]-benzenesulfonamid;

[6-(4-kloro-fenil)-piridin-3-il]-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

(1-ciklopropilmetoksi-izokvinolin-3-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-izopropoksi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanon;



[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-etoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-kloro-9H-karbazol-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-kvinolin-2-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-7-trifluorometil-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-ciklopropilmetoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[5-(4-kloro-fenil)-piridin-2-il]-metanon;

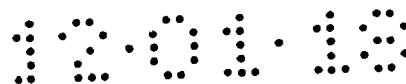
[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-etoksi-izokvinolin-3-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1-etil-4-izopropoksi-1H-indol-6-il)-metanon;

6-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-3-(4-kloro-fenil)-1H-piridin-2-on;

1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(7-kloro-4-etoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

(7-kloro-4-etoksi-kvinolin-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]metanon;



[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-izopropoksi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2-metoksi-etoksi)-7-trifluorometil-kvinolin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-6-trifluorometil-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-etoksi-1-etil-1H-indol-5-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-[1-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-1H-indol-5-il]-metanon;

5-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-karbonil]-piridin-2-sulfonska kislina amid;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-kvinolin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

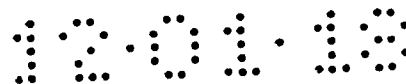
(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[4-etoksi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-6-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-kloro-4-ciklopropilmetoksi-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

(3,4-dimetil-fenil)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-5,6,7,8-tetrahidro-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4'-kloro-bifenil-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;



(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-7-metoksi-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-etoksi-6-trifluorometil-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanon;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1-etoksi-izokvinolin-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciklopropilmetoksi-5-trifluorometil-piridin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-ciklopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-ciklopropil-5-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridazine-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon']dipirol-2-il}-metanon;

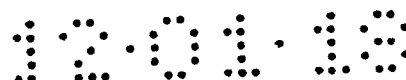
[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(6-kloro-4-etoksi-kvinolin-2-il)-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-5-trifluorometil-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;



(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciklopropilmetoksi-piridazine-3-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(3,4-dimetil-fenil)-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-ciklopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-5-trifluorometil-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(4-kloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-2-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

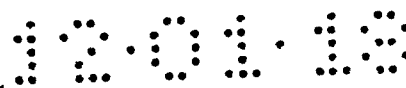
(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-furan-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-kloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-metanon;

[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoksi-kvinolin-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il]-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-il)-metanon;

{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-metanesulfonil-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipirol-2-il}-fenil-metanon;

(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-



c']dipiról-2-karboksilna kislina 4-trifluorometoksi-benzil ester;

(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karboksilna kislina 3,5-dikloro-benzil ester;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-kloro-naftalene-2-sulfonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-izokvinolin-2-il)-metanon;

in njihove farmacevtsko sprejemljive soli.

**11. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–10, izbrana iz skupine, ki vključuje:**

(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-3-(4-trifluorometoksi-fenil)-propenon;

(4-izopropoksi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-metanon;

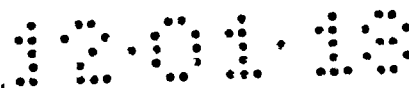
4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-izopropoksi-naftalene-2-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-karbonil]-benzenesulfonamid;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-(4-izopropoksi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanon;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il]-[4-(2-metoksi-etoksi)-kvinolin-2-il]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-piridin-3-karbonil]-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-c']dipiról-2-il}-metanon;

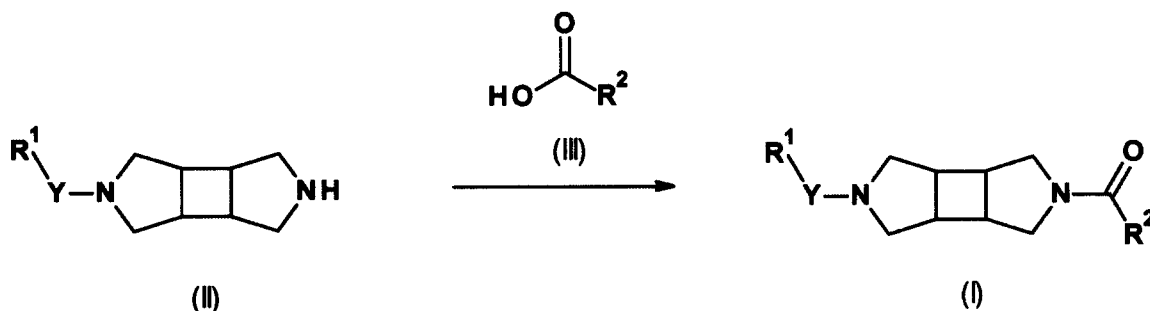
(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-karbonil)-oktahidro-ciklobuta[1,2-c;3,4-



c')dipirol-2-karboksilna kislina 4-trifluorometoksi-benzil ester;

in njihove farmacevtsko sprejemljive soli.

12. Postopek za pripravo spojine po katerem koli zahtevku 1–11, ki obsega reakcijo spojine s formulo (II) v prisotnosti spojine s formulo (III), pri čemer so  $R^1$ ,  $R^2$ , A in Y, kot je opredeljeno zgoraj.



13. Spojina po katerem koli od zahtevkov od 1–11 za uporabo kot zdravilna učinkovina.
14. Farmacevtska zmes, ki obsega spojino po katerem koli od zahtevkov 1–11 in terapevtsko inertni prenašalec.
15. Spojina po katerem koli od zahtevkov 1–11 za uporabo pri zdravljenju ali profilaksi ledvičnih bolezni, jetrnih bolezni, vnetnih bolezni, bolezni živčnega sistema, bolezni dihal, žilnih in kardiovaskularnih bolezni, fibroznih bolezni, raka, očesnih bolezni, presnovnih bolezni, holestaznih in drugih oblikah kroničnega pruritusa ter akutnih in kroničnih zavrnitvah presajenega organa.