



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20170572 T1



HR P20170572 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.06.2017.

(21) Broj predmeta: P20170572T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.04.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2013075444
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.12.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13799545.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.12.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014086807
Datum međunarodne objave: 12.06.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2928882 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.10.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2928882 B1
Datum objave europskog patenta: 18.01.2017.

(31) Broj prve prijave: 12196024

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.12.2012.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Baledi Dhurwasulu, c/o Krishna Rao Baledi, B.C. Colony, Penturu
Nandigam, Tekkali, 532202 Srikakulam, AP, IN
Uwe Grether, Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen, DE
Matthias Nettekoven, Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE
Stephan Roeber, Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen, DE
Mark Rogers-Evans, Rosenweg 6, 4103 Bottmingen, CH
Tanja Schulz-Gasch, Baselweg 7, 4417 Ziefen, CH

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

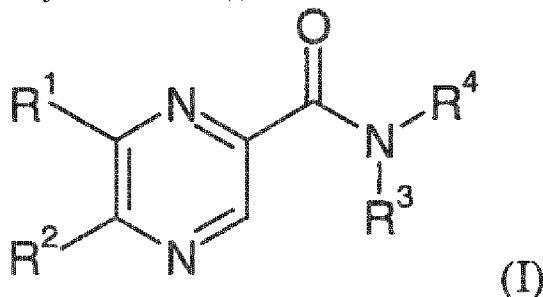
(54) Naziv izuma:

DERIVATI PIRAZINA KAO AGONISTI RECEPTORA CB2

HR P20170572 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, da ima sljedeću formulu (I):



u kojoj

R^1 je cikloalkilalkoksi ili haloalkoksi;

R^2 je cikloalkil ili haloazetidinil;

R^3 i R^4 su neovisno odabrani od sljedećih: alkil, alkoksi, alkoksialkil i alkoksikarbonilalkil; ili R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojega su priključeni, tvore heterociklil ili supstituirani heterociklil, pri čemu je heterociklil

sljedeći: pirolidinil, morfolinil, oksomorfolinil, 2-okso-5-aza-biciklo[2.2.1]heptil, 7-oksa-4-aza-spiro[2.5]oktil, piperazinil, 2-oksa-6-aza-spiro[3.4]oktil, piperidinil, tiomorfolinil ili 5-aza-spiro[2.4]heptil, te je pritom supstituirani heterociklil takav heterociklil koji je supstituiran s jednim do četiri supstituenta neovisno odabrana od sljedećih: alkil, halogen, aminokarbonil, hidroksialkil, alkoksikarbonil, alkiltiokarbamoil, alkilkarboniloksi i hidroksil; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da R^1 je cikloalkilalkoksi.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da R^1 je ciklopropilmetoksi.

4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da R^2 je ciklopropil ili difluoroazetidinil.

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da su R^3 i R^4 neovisno odabrani od sljedećih: alkil, alkoksi i alkoksialkil, ili R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojega su priključeni, tvore heterociklil ili supstituirani heterociklil, pri čemu je heterociklil sljedeći: pirolidinil, morfolinil ili 5-azaspiro[2.4]heptil, te je pritom supstituirani heterociklil takav heterociklil koji je supstituiran s jednim do tri supstituenta neovisno odabrana od sljedećih: alkil, halogen i aminokarbonil.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da su R^3 i R^4 neovisno odabrani od sljedećih: metil, tert-butil, metoksietil ili metoksibutil, ili R^3 i R^4 zajedno s atomom dušika na kojega su priključeni, tvore sljedeće: dimetilmorfolinil, dimetilpirolidinil, (aminokarbonil)(difluoro) pirolidinil, (aminokarbonil)(dimetil)pirolidinil, ili (aminokarbonil)-5-azaspiro[2.4]heptil.

7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da je odabran od sljedećih:
(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-il)-((R)-2-metil-pirolidin-1-il)-metanon;
[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((R)-2-metil-pirolidin-1-il)-metanon;
6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-tert-butil-(2-metoksi-etil)-amid;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanon;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((S)-2-metil-pirolidin-1-il)-metanon;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-((1R,4R)-2-oksa-5-aza-biciklo[2.2.1]hept-5-il)-metanon;

6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-tert-butil-metil-amid;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-difluoro-pirolidin-1-il)-metanon;

6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-etil-izopropil-amid;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(7-oksa-4-aza-spiro[2.5]okt-4-il)-metanon;

{tert-butil-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-amino}-octena kiselina-etilester;

6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-(2-metoksi-1,1-dimetil-etil)-metil-amid;

[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanon;

5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karboksilna kiselina-(2-metoksi-1,1-dimetil-etil)-metil-amid;

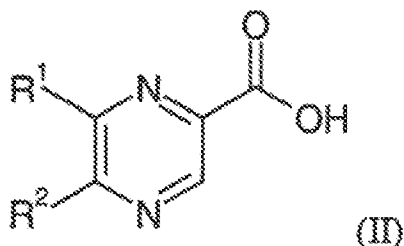
(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirolidin-1-il)-metanon;

(S)-1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-pirolidin-2-karboksilna kiselina-metil-ester;

(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-il)-(7-oksa-4-aza-spiro[2.5]okt-4-il)-metanon;

(S)-1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-4,4-difluoro-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;

- (S)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4,4-difluoro-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-[4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-il]-metanon;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirolidin-1-il)-metanon;
 5 (R)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-pirolidin-2-karboksilna kiselina-metil-ester;
 4-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-morfolin-2-on;
 (R)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-pirolidin-2-karbotioična kiselina-dimetil-amid;
 10 octena kiselina-1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-3-metilpirolidin-3-il-ester;
 (5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-il)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirolidin-1-il)-metanon;
 octena kiselina-(S)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-pirolidin-3-il-ester;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2-oksa-6-aza-spiro[3.4]okt-6-il)-metanon;
 15 octena kiselina-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-3-metil-pirolidin-3-il-ester;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirolidin-1-il)-metanon;
 5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-pirazin-2-karboksilna kiselina-tert-butil-metil-amid;
 [5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirolidin-1-il)-metanon;
 20 1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-piperidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 25 (-)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-piperidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 (-)-4-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-tiomorfolin-3-karboksilna kiselina-amid;
 (-)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 30 (-)-1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 (±)-5-[6-(ciklopropilmetoksi)-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-5-azaspiro[2.4]heptan-6-karboksamid;
 35 (2S)-1-[6-(ciklopropilmetoksi)-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4-hidroksi-4-metil-pirolidin-2-karboksamid; i
 (2S)-1-[5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-6-(2,2-difluoro-etoksi)-pirazin-2-karbonil]-4,4-difluoro-pirolidin-2-karboksamid.
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, **naznačen time, da** je odabran od sljedećih:
 40 6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-tert-butil-(2-metoksi-etil)-amid;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanon;
 6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-tert-butil-metil-amid;
 6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karboksilna kiselina-(2-metoksi-1,1-dimetil-etil)-metil-amid;
 45 (5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-il)-(2,2-dimetil-pirolidin-1-il)-metanon;
 (S)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4,4-difluoro-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 [6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-il]-(2,2-dimetil-pirolidin-1-il)-metanon;
 50 1-(5-ciklopropil-6-ciklopropilmetoksi-pirazin-2-karbonil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid;
 (-)-1-[6-ciklopropilmetoksi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-4,4-dimetil-pirolidin-2-karboksilna kiselina-amid; i
 (±)-5-[6-(ciklopropilmetoksi)-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirazin-2-karbonil]-5-azaspiro[2.4]heptan-6-karboksamid.
9. Postupak za proizvodnju spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time, da** obuhvaća reakciju spoja sljedeće formule (II):



u prisutnosti NHR^3R^4 , amidnog sredstva za vezanje te baze, pri čemu su R^1 do R^4 isti kao što su definirani u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6.

10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time, da** se upotrebljava kao terapijski djelotvorna tvar.
11. Farmaceutski sastav, **naznačen time, da** obuhvaća spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, te terapijski inertan nosač.
12. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time, da** se upotrebljava u liječenju ili profilaksi sljedećih stanja: bol, ateroskleroza, makularna degeneracija povezana sa starošću, dijabetička retinopatija, glaukom, okluzija retinalne vene, retinopatija kod prerano rođene djece, okularni ishemijski sindrom, geografska atrofija, dijabetes melitus, upala, upalna bolest crijeva, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, akutno zatajenje jetre, fibroza jetre, fibroza pluća, fibroza bubrega, sustavna fibroza, akutno odbacivanje alogenskih presađak, kronična alogenska nefropatija, dijabetička nefropatija, glomerulonefropatija, kardiomiopatija, zatajenje srca, ishemija miokarda, infarkt miokarda, sustavna skleroza, termalna ozljeda, opekotina, hipertrofični ožiljci, keloidi, gingivitis, piroksija, ciroza jetre ili tumori jetre, regulacija koštane mase, neurodegeneracija, amiotrofna lateralna skleroza, moždani udar, prolazni ishemijski napad ili uveitis.