

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201330934**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **03.05.2013**

C07D 413/00 C07D 401/00
C07D 403/00 C07D 409/00
C07D 417/00 C07D 471/00
A61K 38/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

30.03.2018

(97) Objava evropske patentne prijave:

EP 3045456 A1, 20.07.2016

(30) Prednostna pravica:

09.05.2012 EP 12167231

(97) Objava evropskega patenta:

EP 3045456 B1, 25.10.2017

(96) Evropska patentna prijava:

03.05.2013 EP 16154186.7

(72) Izumitelji: **Furstner Chantal, 45478 Mulheim/Ruhr, DE;**
Ackerstaff Jens, 40225 Dusseldorf, DE;
Straub Alexander, 42117 Wuppertal, DE;
Meier Heinrich, 42115 Wuppertal, DE;
Tinel Hanna, 42113 Wuppertal, DE;
Zimmermann Katja, 40489 Dusseldorf, DE;
Tersteegen Adrian, 42111 Wuppertal, DE;
Zubov Dmitry, 42857 Remscheid, DE;
Kast Reimund, 42349 Wuppertal, DE;
Schamberger Jens, 42555 Velbert - Langenberg, DE;
Schafer Martina, 13465 Berlin, DE;
Borngen Kirsten, 50859 Koln, DE

(73) Imetnik: **Bayer Pharma Aktiengesellschaft,**
Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **BICIKLIČNO SUBSTITUIRANI URACILI IN NJIHOVA UPORABA**

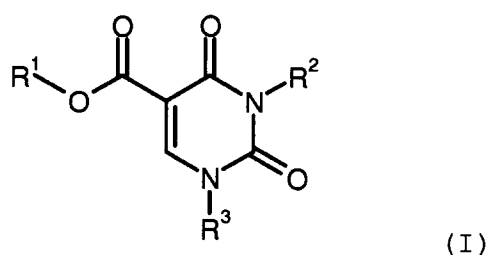
Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

EP 3 045 456 B1
MIP – 9643 – SI

Biciklično substituirani uracili in njihova uporaba

Patentni zahtevki

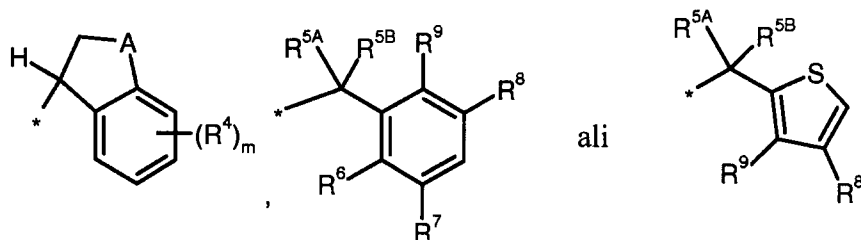
1. Spojina s formulo (I)



kjer

R¹ predstavlja vodik ali (C₁-C₄)-alkil,

R² je skupina s formulo



kjer

je * pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

A je -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## ali kisik, kjer

je ## pritrditveno mesto za fenilni obroč,

m je število 0, 1 ali 2,

R⁴ je halogen, difluorometil, trifluorometil, (C₁-C₄)-alkil, difluorometoksi, trifluorometoksi ali (C₁-C₄)-alkoksi,

R^{5A} je vodik ali devterij,

R^{5B} je vodik, devterij ali (C₁-C₄)-alkil,

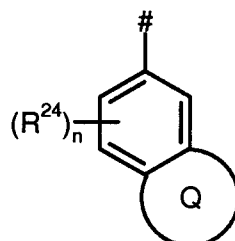
R^6 je vodik ali fluor,

R^7 je vodik ali fluor,

R^8 je halogen, difluorometil, trifluorometil, (C₁-C₄)-alkil ali nitro,

R^9 je vodik, halogen, difluorometil, trifluorometil, (C₁-C₄)-alkil, nitro ali (C₁-C₄)-alkiltio,

R^3 je skupina s formulo



kjer

je # pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

obroč Q je 5- do 7-členski heterociklil ali 5- ali 6-členski heteroaril,

kjer sta 5- do 7-členski heterociklil in 5- ali 6-členski heteroaril lahko

substituirana z 1 do 4 substituenti neodvisno izbranimi iz skupine halogena,

difluorometila, trifluorometila, tridevterometila, (C₁-C₆)-alkila, (C₃-C₇)-

cikloalkila, okso, hidroksila, (C₁-C₄)-alkilkarbonila, (C₁-C₄)-alkoksikarbonila,

aminokarbonila in (C₁-C₄)-alkilsulfonila,

kjer sta (C₁-C₆)-alkil in (C₃-C₇)-cikloalkil lahko nato substituirana z 1 do 3

substituenti neodvisno izbranimi iz skupine halogena, ciano, trifluorometila, (C₃-

C₇)-cikloalkila, hidroksila, (C₁-C₄)-alkoksi in 4- do 7-členskega heterociklila,

in kjer dva (C₁-C₆)-alkil radikala vezana na ogljikov atom 5- do 7-členskega

heterociklila in 5- ali 6-členskega heteroarila, skupaj z ogljikovim atomom na

katerega sta vezana, lahko tvorita 3- do 6-členski karbocikel,

R^{24} je halogen, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-alkoksi,

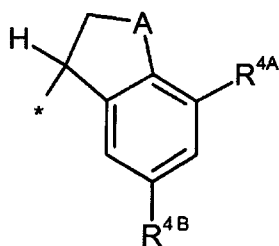
n je število 0, 1, 2 ali 3,

in njene soli, solvati in solvati soli, za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

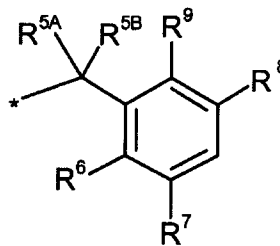
2. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, kjer

je R^1 vodik, metil ali etil,

R^2 je skupina s formulo



ali



kjer

je * pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

A je $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-##$ ali kisik, kjer

je ## pritrditveno mesto za fenilni obroč,

R^{4A} je vodik, fluor, klor, trifluorometil ali metil,

R^{4B} je vodik, fluor, klor, trifluorometil ali metil,

pod pogojem da vsaj en izmed R^{4A} in R^{4B} radikalov ni vodik,

R^{5A} je vodik,

R^{5B} je vodik,

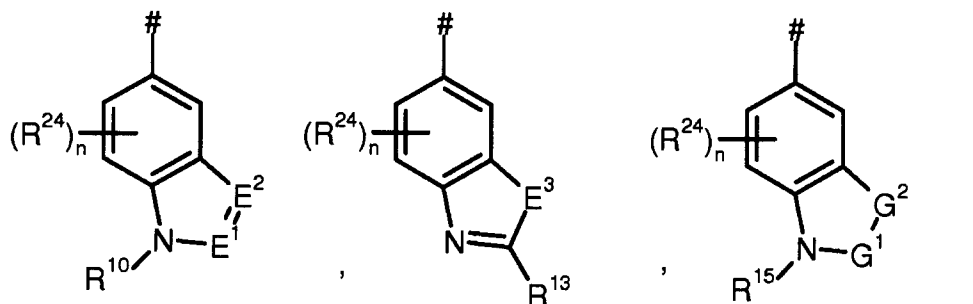
R^6 je vodik,

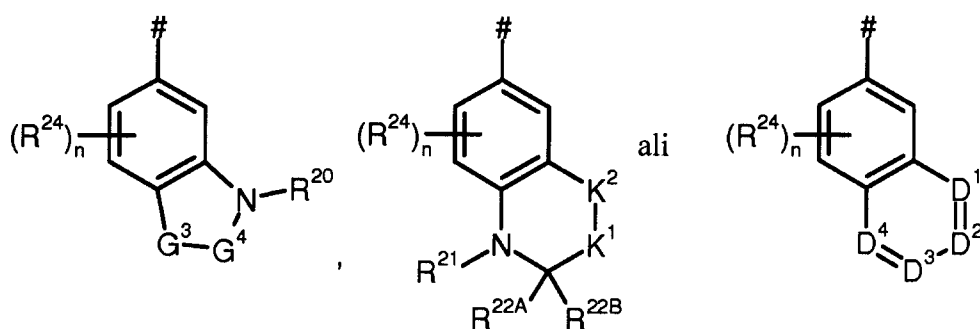
R^7 je vodik,

R^8 je fluor, klor, difluorometil, trifluorometil ali metil,

R^9 je fluor, klor, difluorometil, trifluorometil ali metil,

R^3 je skupina s formulo





kjer

je # pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

E^1 je CR^{11} ali N, kjer

je R^{11} vodik, (C_1-C_4) -alkil, (C_3-C_7) -cikloalkil ali aminokarbonil,

E^2 je CR^{12} ali N, kjer

je R^{12} vodik, (C_1-C_4) -alkil ali (C_3-C_7) -cikloalkil,

E^3 je NR^{14} ali S, kjer

je R^{14} vodik, (C_1-C_4) -alkil ali (C_3-C_7) -cikloalkil,

G^1 je $C=O$ ali SO_2 ,

G^2 je $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O ali S, kjer

je R^{16A} vodik, fluor, (C_1-C_4) -alkil ali hidroksil,

R^{16B} je vodik, fluor, klor, (C_1-C_4) -alkil ali trifluorometil,

ali

R^{16A} in R^{16B} skupaj z ogljikovim atomom na katerega sta pritrjena tvorita 3- do 6-členski karbocikel,

R^{17} je vodik, (C_1-C_6) -alkil, (C_3-C_7) -cikloalkil ali (C_1-C_4) -alkoksikarbonil, kjer je

(C_1-C_6) -alkil lahko substituiran z 1 do 3 substituenti neodvisno izbranimi iz

skupine fluora, trifluorometila, ciano, (C_3-C_7) -cikloalkila, hidroksila,

trifluorometoksi, (C_1-C_4) -alkoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofurani

in pirolidinila,

G^3 je $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O ali S, kjer

je R^{18A} vodik, fluor, (C_1-C_4) -alkil ali hidroksil,

R^{18B} je vodik, fluor, klor, (C_1-C_4) -alkil ali trifluorometil, ali

R^{18A} in R^{18B} skupaj z ogljikovim atomom na katerega sta pritrjena tvorita 3- do 6-členski karbocikel,

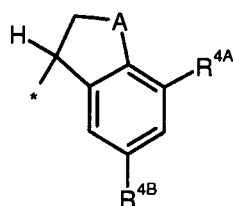
R^{19} je vodik, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil ali (C₁-C₄)-alkoksikarbonil, kjer je (C₁-C₆)-alkil lahko substituiran z 1 do 3 substituenti neodvisno izbranimi iz skupine fluora, trifluorometila, ciano, (C₃-C₇)-cikloalkila, hidroksila, trifluorometoksi, (C₁-C₄)-alkoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofuranila in pirolidinila, G^4 je CH₂, C=O ali SO₂,
 K^1 je CH₂ ali O,
 K^2 je CH₂ ali O,
 pod pogojem, da je samo ena izmed K^1 in K^2 skupin O,
 D^1 , D^2 , D^3 in D^4 so medsebojno neodvisno CR²³ ali N,
 kjer
 je R²³ vodik, halogen, (C₁-C₆)-alkil ali (C₃-C₇)-cikloalkil,
 pod pogojem da več kot 2 skupini D^1 , D^2 , D^3 in D^4 nista N,
 R^{24} je fluor ali metil,
 n je število 0 ali 1,
 R^{10} je (C₁-C₄)-alkil ali (C₃-C₇)-cikloalkil,
 kjer je (C₁-C₄)-alkil lahko substituiran z 1 ali 2 substituentoma neodvisno izbranimi iz skupine fluora, trifluorometila, ciklopropila, ciklobutila, hidroksila, metoksi, etoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofuranila in pirolidinila,
 R^{13} is vodik, (C₁-C₄)-alkil ali (C₃-C₇)-cikloalkil,
 R^{15} is vodik, (C₁-C₆)-alkil ali (C₃-C₇)-cikloalkil,
 kjer je (C₁-C₆)-lahko substituiran z 1 ali 2 substituentoma neodvisno izbranimi iz skupine fluora, trifluorometila, ciklopropila, ciklobutila, hidroksila, metoksi, etoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofuranila in pirolidinila,
 R^{20} je vodik, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil ali (C₁-C₄)-alkilkarbonil,
 kjer je (C₁-C₆)-alkil lahko substituiran z 1 ali 2 substituentoma neodvisno izbranimi iz skupine fluora, trifluorometila, ciklopropila, ciklobutila, hidroksila, metoksi, etoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofuranila in pirolidinila,
 R^{21} je vodik, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil ali (C₁-C₄)-alkilsulfonil,
 R^{22A} je vodik ali (C₁-C₄)-alkil,
 R^{22B} je vodik ali (C₁-C₄)-alkil, ali
 R^{22A} in R^{22B} skupaj z ogljikovim atomom na katerega sta pritrjena tvorita karbonilno skupino,

in njene soli, solvati in solvati soli, za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

3. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1 ali 2, kjer

R^1 predstavlja vodik,

R^2 je skupina s formulo



kjer

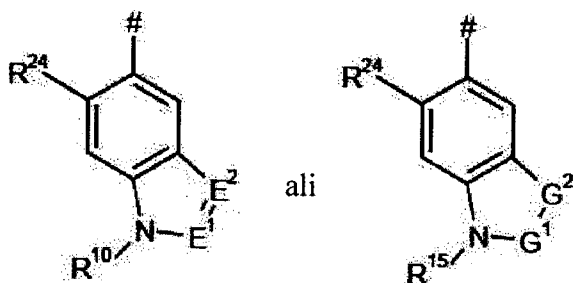
je * pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

A je $-CH_2-$,

R^{4A} je klor ali trifluorometil,

R^{4B} je vodik,

R^3 je skupina s formulo



kjer

je # pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

E^1 je CR^{11}

kjer

je R^{11} vodik,

E^2 je N,

G^1 je $C=O$,

G^2 je $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O ali S,

kjer

je R^{16A} vodik, fluor, metil ali hidroksil,

R^{16B} je vodik, fluor, metil ali trifluorometil,
ali

R^{16A} in R^{16B} skupaj z ogljikovim atomom na katerega sta pritrjena tvorita
ciklopropilni obroč,

R^{17} je vodik, (C_1-C_4) -alkil ali (C_3-C_5) cikloalkil,

kjer je (C_1-C_4) -alkil lahko substituiran z 1 do 3 substituenti neodvisno izbranimi
iz skupine fluora, trifluorometila, ciano, ciklopropila, ciklobutila, hidroksila,
trifluorometoksi, metoksi, etoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofurana in
pirolidinila,

R^{24} je vodik ali fluor,

R^{10} je (C_1-C_4) -alkil,

R^{15} je vodik, metil ali etil,

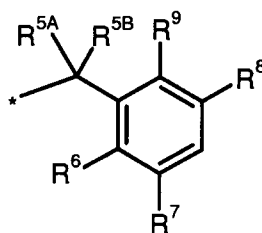
kjer sta metil in etil lahko substituirana z 1 substituentom izbranim iz skupine
fluora, trifluorometila in ciklopropila,

in njene soli, solvati in solvati soli, za uporabo v postopku zdravljenja in/ali
profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

4. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1 ali 2, kjer

R^1 predstavlja vodik,

R^2 je skupina s formulo



kjer

je * pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

R^{5A} je vodik,

R^{5B} je vodik,

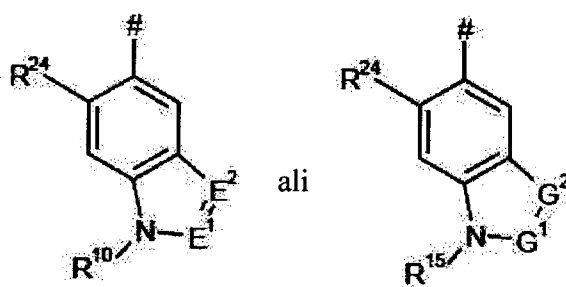
R^6 je vodik,

R^7 je vodik,

R^8 je fluor, klor ali trifluorometil,

R^9 je fluor, klor, trifluorometil ali metil,

R^3 je skupina s formulo



kjer

je # pritrditveno mesto za uracilni dušikov atom,

E^1 je CR^{11}

kjer

je R^{11} vodik,

E^2 je N,

G^1 je $C=O$,

G^2 je $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O ali S, kjer

je R^{16A} vodik, fluor, metil ali hidroksil,

R^{16B} je vodik, fluor, metil ali trifluorometil,

ali

R^{16A} in R^{16B} skupaj z ogljikovim atomom na katerega sta pritrjena tvorita ciklopropilni obroč,

R^{17} je vodik, (C_1-C_4) -alkil ali (C_3-C_5) -cikloalkil,

kjer je (C_1-C_4) -alkil lahko substituiran z 1 do 3 substituenti neodvisno izbranimi iz skupine fluora, trifluorometila, ciano, ciklopropila, ciklobutila, hidroksila, trifluorometoksi, metoksi, etoksi, azetidinila, oksetanila, tetrahidrofurana in pirolidinila,

R^{24} je vodik ali fluor,

R^{10} je (C_1-C_4) -alkil,

R^{15} je vodik, metil ali etil, kjer sta metil in etil lahko substituirana z 1

substituentom izbranim iz skupine fluora, trifluorometil in ciklopropila,

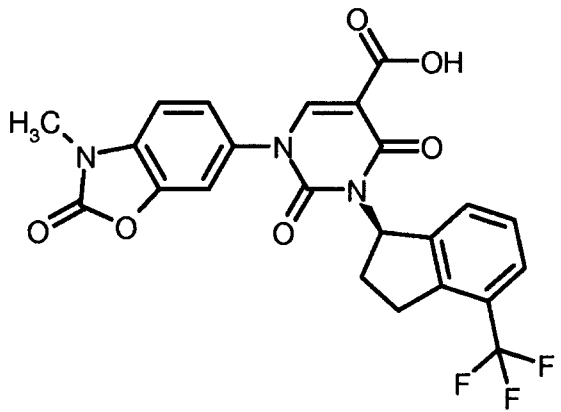
in njene soli, solvati in solvati soli, za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

- CN1C(=O)c2cc(ccc2N1C)N3C(=O)C(C(=O)O)=CN(C3)c4ccc(cc4C5(F)(F)F)C6CCc7ccccc7C65

CN1C(=O)c2cc(F)cc(N2C3=CC(=O)N(C(=O)O)C3c4ccccc4C(F)(F)F)c2

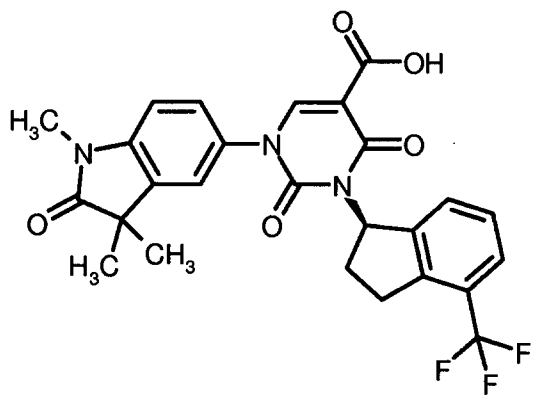
7. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, ki ima sistematično ime 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-dioksa-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-

dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilna kislina (R enantiomer) in strukturno formulo



za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

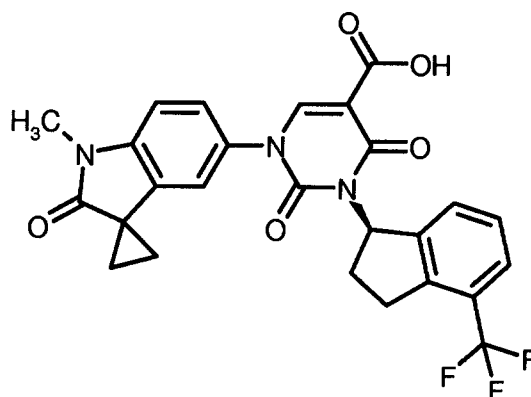
8. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, ki ima sistematično ime 2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilna kislina (R enantiomer) in strukturno formulo



za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

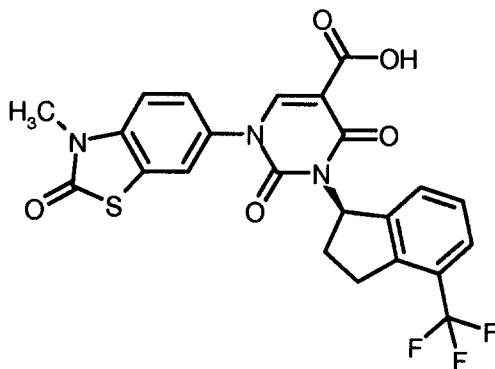
9. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, ki ima sistematično ime 1-(1'-metil-2'-okso-1',2'-dihidrospiro[ciklopropan-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-

5-karboksilna kislina (R enantiomer) in strukturno formulo



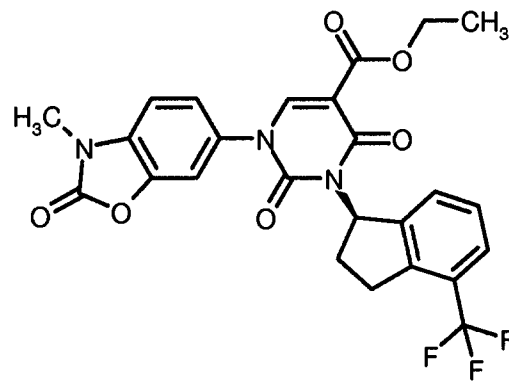
za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

10. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, ki ima sistematično ime 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilna kislina (R enantiomer) in strukturno formulo



za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

11. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, ki ima sistematično ime etil 1-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)-2,4-diokso-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (R enantiomer) in strukturno formulo



za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

12. Zdravilo, ki vsebuje spojino po kateremkoli zahtevku od 1 do 11, za uporabo v postopku zdravljenja in/ali profilakse motenj perifernega krvnega obtoka.

DIJKIĆ DUŠAN
Zastopnik:
Mark-Inventa