



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2928882 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (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)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.18
(86)	European Application Nr.	13799545.2
(86)	European Filing Date	2013.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.14
(30)	Priority	2012.12.07, EP, 12196024
(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
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	DHURWASULU, Baledi, c/o Krishna Rao BalediB.C. ColonyPenturuNandigamTekkaliSrikakulum, Andhra Pradesh 532202, IN-India GRETHER, Uwe, Kirchgasse 4, 79588 Efringen-Kirchen, DE-Tyskland NETTEKOVEN, Matthias, Ruetteweg 3, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE-Tyskland ROEVER, Stephan, Auf der Neusetze 19, 79594 Inzlingen, DE-Tyskland ROGERS-EVANS, Mark, Rosenweg 6, CH-4103 Bottmingen, CH-Sveits SCHULZ-GASCH, Tanja, Baselweg 7, CH-4417 Ziefen, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **PYRAZINE DERIVATIVES AS CB2 RECEPTOR AGONISTS**

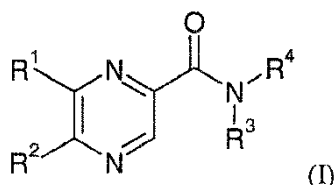
(56) References Cited: WO-A2-2008/040649

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 med formel (I)

5



hvor

R¹ er cykloalkylalkoksy eller halogenalkoksy;

10 R² er cykloalkyl eller halogenazetidinyl;

R³ og R⁴ er uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, alkoksyalkyl og alkoksykarbonylalkyl;

eller R³ og R⁴ danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til heterocyklyl eller substituert heterocyklyl, hvor heterocyklyl er pyrrolidinyl, morfolinyl,

oksomorfolinyl, 2-okso-5-aza-bicyklo[2,2,1]heptyl, 7-oksa-4-aza-spiro[2,5]oktyl,

15 piperazinyl, 2-oksa-6-aza-spiro[3,4]oktyl, piperidinyl, tiomorfolinyl eller 5-

azaspiro[2,4]heptyl, og hvor substituert heterocyklyl er heterocyklyl substituert med

én til fire substituenten uavhengig valgt fra alkyl, halogen, aminokarbonyl,

hydroksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkyltiokarbamoyl, alkylkarbonyloksy og hydroksyl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R¹ er cykloalkylalkoksy.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R¹ er cyklopropylmetoksy.

25 4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R² er cyklopropyl eller difluorazetidinyl.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor R³ og R⁴ uavhengig er valgt fra alkyl, alkoksy og alkoksyalkyl eller hvor R³ og R⁴ sammen med

30 nitrogenatomet som de er bundet til danner heterocyklyl eller substituert heterocyklyl,

hvor heterocyklyl er pyrrolidinyl, morfolinyl eller 5-azaspiro[2,4]heptyl og hvor

substituert heterocyklyl er heterocyklyl substituert med én til tre substituenten

uavhengig valgt fra alkyl, halogen og aminokarbonyl.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R³ og R⁴ uavhengig er valgt fra metyl, tert-butyl, metoksyetyl eller metoksybutyl, eller hvor R³ og R⁴ sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner dimetylmorfolinyl, dimetylpyrrolidinyl, (aminokarbonyl)(difluor)pyrrolidinyl, (aminokarbonyl)(dimetyl)pyrrolidinyl eller (aminokarbonyl)-5-azaspiro[2,4]heptyl.
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, som er valgt fra (5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-yl)-((R)-2-metyl-pyrrolidin-1-yl)-metanon;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-((R)-2-metylpyrrolidin-1-yl)-metanon;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre-tert-butyl-(2-metoksy-etyl)-amid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(3,3-dimetylmorfolin-4-yl)-metanon;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-((S)-2-metylpyrrolidin-1-yl)-metanon;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(1R,4R)-2-oksa-5-aza-bicyklo[2,2,1]hept-5-yl-metanon;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre-tert-butyl-metylamid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)-metanon;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre etylisopropyl-amid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(7-oksa-4-aza-spiro[2,5] okt-4-yl)-metanon;
- {tert-butyl-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-amino}-eddiksyre-etylester;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre (2-metoksy-1,1-dimetyletyl)-metylamid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(2,2-dimetylmorfolin-4-yl)-metanon;
- 5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karboksylysyre (2-metoksy-1,1-dimetyletyl)-metylamid;
- (5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-yl)-(2,2-dimetyl-pyrrolidin-1-yl)-metanon;

- (S)-1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylsyre-metylester;
 (5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-yl)-(7-oksa-4-aza-spiro[2,5]okt-4-yl)-metanon;
- 5 (S)-1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylsyreamid;
 (S)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylsyreamid;
 [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-[4-(2-
- 10 hydroksyetyl)-piperazin-1-yl]-metanon;
 [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(2,2-dimetyl-pyrrolidin-1-yl)-metanon;
 (R)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karboksylsyre-metylester;
- 15 4-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-morfolin-2-on;
 (R)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-pyrrolidin-2-karbotionsyre-dimetylamid;
 Eddiksyre-1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-3-
- 20 metylpyrrolidin-3-ylester;
 (5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-yl)-(3,3,4,4-tetrafluor-pyrrolidin-1-yl)-metanon;
 Eddiksyre-(S)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-
- 25 karbonyl]-pyrrolidin-3-ylester;
 [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(2-oksa-6-aza-spiro[3,4]okt-6-yl)-metanon;
 Eddiksyre-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-3-metyl-pyrrolidin-3-ylester;
- 30 [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(3,3,4,4-tetrafluor-pyrrolidin-1-yl)-metanon;
 5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-karboksylsyre-tert-butyl-metylamid;
 [5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifluor-etoksy)-pyrazin-2-yl]-(2,2-dimetyl-
- 35 1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-piperidin-2-karboksylsyreamid;

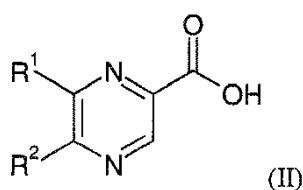
- 1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-4,4-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;
- 1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-4,4-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;
- 5 (-)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-piperidin-2-karboksylysyreamid;
- (-)-4-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-tiomorfolin-3-karboksylysyreamid;
- (-)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-4,4-
- 10 dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;
- (-)-1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-4,4-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;
- (±)-5-[6-(cyklopropylmetoksy)-5-(3,3-difluorazetidin-1-yl)pyrazin-2-karbonyl]-5-azaspiro[2,4]heptan-6-karboksamid;
- 15 (2S)-1-[6-(cyklopropylmetoksy)-5-(3,3-difluorazetidin-1-yl)pyrazin-2-karbonyl]-4-hydroksey-4-metylpyrrolidin-2-karboksamid; og
- (2S)-1-[5-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-6-(2,2-difluoretoksy)pyrazin-2-karbonyl]-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksamid.
- 20 8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, som er valgt fra
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre-tert-butyl-(2-metoksy-etyl)-amid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(3,3-dimetyl-
- 25 morfolin-4-yl)-metanon;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre-tert-butyl-metylamid;
- 6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karboksylysyre (2-metoksy-1,1-dimetyl-etyl)-metylamid;
- (5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-yl)-(2,2-dimetyl-pyrrolidin-1-yl)-
- 30 metanon;
- (S)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-4,4-difluor-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;
- [6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-yl]-(2,2-dimetyl-
- pyrrolidin-1-yl)-metanon;
- 35 1-(5-cyklopropyl-6-cyklopropylmetoksy-pyrazin-2-karbonyl)-4,4-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyreamid;

(-)-1-[6-cyklopropylmetoksy-5-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-pyrazin-2-karbonyl]-4,4-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksylysyre amid; og

(±)-5-[6-(cyklopropylmetoksy)-5-(3,3-difluorazetidin-1-yl)pyrazin-2-karbonyl]-5-azaspiro[2,4]heptan-6-karboksamid.

5

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende reaksjonen av en forbindelse med formel (II)



10

i nærvær av NHR^3R^4 , et amidkoblingsmiddel og en base, hvor R^1 til R^4 er som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6.

10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

11. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 og en terapeutisk inert bærer.

12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, for anvendelse i behandling eller forebygging av smerte, aterosklerose, aldersrelatert makuladegenerasjon, diabetisk retinopati, glaukom, retinal vene okklusjon, prematur retinopati, okulær ischemisk syndrom, geografisk atrofi, diabetes mellitus, inflammasjon, inflammatorisk tarmsykdom, ischemi-reperfusjonsskade, akutt leversvikt, leverfibrose, lungefibrose, nyrefibrose, systemisk fibrose, akutt allotransplantatavvisning, kronisk allograft nefropati, diabetisk nefropati, glomerulonefropati, kardiomyopati, hjertesvikt, myokardial ischemi, myokardialt infarkt, systemisk sklerose, termisk skade, forbrenning, hypertrofiske arr, keloider, gingivitis pyrexia, lever-cirrhose eller tumorer, regulering av benmasse, nevrodegenerasjon, amyotrofisk lateralsklerose, slag, transient ischemisk anfall eller uveitt.

30