



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3010910 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 239/553 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 239/545 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2020.04.14
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.02.05
- (86) European Application Nr. 14738986.0
- (86) European Filing Date 2014.06.19
- (87) The European Application's Publication Date 2016.04.27
- (30) Priority 2013.06.21, US, 201361838088 P
2014.02.13, US, 201461939655 P
2014.04.18, US, 201461981366 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
Designated Extension States: BA ; ME
- (73) Proprietor MyoKardia, Inc., 333 Allerton Avenue, South San Francisco CA 94080, USA
- (72) Inventor OSLOB, Johan, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
ANDERSON, Robert, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
AUBELE, Danielle, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
EVANCHIK, Marc, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
FOX, Jonathan Charles, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
KANE, Brian, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
LU, Puping, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
MCDOWELL, Robert, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
RODRIGUEZ, Hector, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
SONG, Yonghong, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
SRAN, Arvinder, c/o MyoKardia, Inc. 333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **PYRIMIDINEDIONE COMPOUNDS AGAINST CARDIAC CONDITIONS**

(56) References

Cited:

WO-A2-2004/014868

JP-A- H06 128 238

US-A- 5 008 267

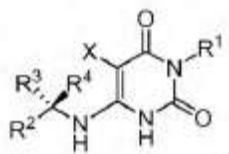
SAEKI T ET AL: "SELECTIVE BLOCK OF DELAYED RECTIFYING POTASSIUM CURRENT IN THE RABBIT SINOATRIAL NODE BY A NOVEL CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENT MS-551", HEART AND VESSELS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 9, no. 2, 1 January 1994 (1994-01-01) , pages 87-95, XP002049602, ISSN: 0910-8327, DOI: 10.1007/BF01751942

HERBERT GOLDNER ET AL: "Neue Reaktionen mit Nitrosouracilderivaten, II. Synthese von 8H-Xanthenen, 8H-Xanthin-7-N-oxiden und 3H-Pyrimido[5.4-c]-1.2.5-oxadiazinen", JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 692, no. 1, 7 April 1966 (1966-04-07) , pages 134-150, XP055134233, WEINHEIM; DE ISSN: 0075-4617, DOI: 10.1002/jlac.19666920117

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 formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ velges fra gruppen som består av

(a) C₃-C₄alkyl, C₃-C₅sykloalkyl, og 4- til 6-leddet heterosykloalkyl, som hver eventuelt substitueres med fra 1-2 R^a; eller

(b) fenyl og 5- til 6-leddet heteroaryl, hver av disse eventuelt substitueres med fra 1-3 R^a;

R² er fenyl, som eventuelt substitueres med fra 1-5 R^b;

R³ er et element valgt fra gruppen som består av C₁-C₄alkyl, C₃-C₄sykloalkyl, og 4- til 7-leddet heterosykloalkyl, hvori hvert R³ eventuelt substitueres med fra 1-2 R^c;

R⁴ er H;

X er et element valgt fra gruppen som består av H og F;

hvert R^a velges uavhengig fra gruppen som består av halogen, CN, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, -COR^{a1},

-CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} og -CONR^{a1}R^{a2}, hvori hvert R^{a1} og R^{a2} velges uavhengig fra gruppen som består av H og C₁-C₄alkyl eller eventuelt, når R^{a1} og R^{a2} festes til et nitrogenatom, kombineres de for å danne en 4- til 6-leddet ring;

hvert R^b velges uavhengig fra gruppen som består av halogen, CN, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoksy, -COR^{b1},

-CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, 5- til 6-leddet heteroaryl, og 5- til 6-leddet heterosyklyl eventuelt substituert med okso, hvori hvert R^{b1} og R^{b2} velges uavhengig fra gruppen som består av H og C₁-C₄alkyl eller eventuelt, når R^{b1} og R^{b2} festes til et nitrogenatom, kombineres de for å danne en 4- til 6-leddet ring; og

hvert R^c velges uavhengig fra gruppen som består av halogen og C₁-C₂alkoksy, hvori

hvert sykloalkyl er et mettet eller delvis umettet ringsystem;

hvert heterosykloalkyl er et mettet ringsystem omfattende fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O og S;

hvert heteroaryl er et aromatisk ringsystem omfattende fra 1 til 5 heteroatomer valgt

fra N, O og S; og

hver alkoksygruppe eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra halogen, hydroksyl, amino, alkylamino, nitro, cyano og alkoksy.

2. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X er H.

3. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R¹ velges fra gruppen som består av C₃-C₄alkyl, C₃-C₅sykloalkyl og 4- til 6-leddet heterosykloalkyl.

4. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R¹ velges fra gruppen som består av syklobutyl, isopropyl, isobutyl, 1-metoksypropan-2-yl, syklopentyl, 4-tetrahydropyranyl, 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl, 1-(metoksykarbonyl)piperidin-4-yl, fenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 3-isoksazolyl, 5-isoksazolyl og 1-metyl-3-pyrazolyl.

5. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R² eventuelt substitueres med fra 1-2 R^b.

6. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R² velges fra gruppen som består av fenyl, 3-metylphenyl, 2-fluorphenyl, 3-fluorphenyl, 4-fluorphenyl, 2,5-difluorphenyl, 3,5-difluorphenyl, 3-klorphenyl, 3-metoksyphenyl, 3-(3-oksazolidin-2-onyl)phenyl, 3-(2-metyl-1-imidazolyl)phenyl, 3-(1-pyrazolyl)phenyl og 3-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl.

7. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R³ velges fra gruppen som består av metyl, etyl, propyl, syklopropyl, syklobutyl og 2-metoksymetyl.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene **1** til **7**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 er metyl.

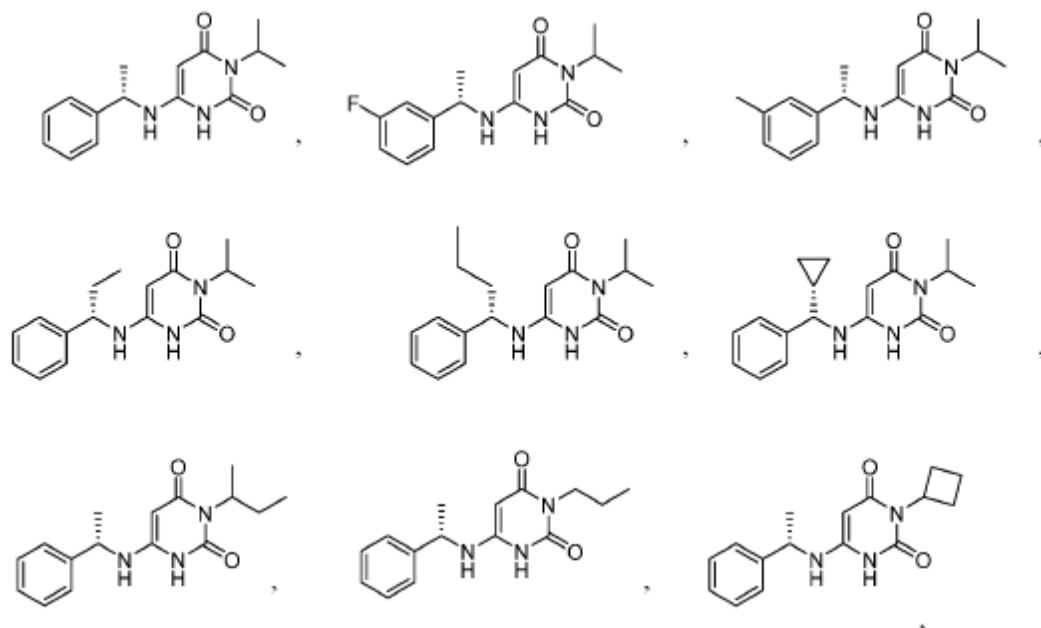
9. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^1 er isopropyl; R^2 eventuelt substitueres med 1-2 R^b ; og R^3 er metyl.

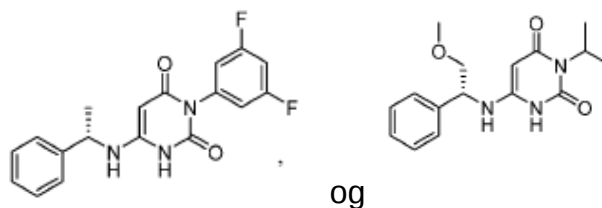
10. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^1 er 4- til 6-leddet heterosykloalkyl, eventuelt substituert med fra 1-2 R^a valgt fra gruppen som består av C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoksy, $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$ og $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, hvori hvert R^{a1} og R^{a2} velges uavhengig fra gruppen som består av H og C_1 - C_4 alkyl; R^2 substitueres eventuelt med 1-2 R^b ; og R^3 er metyl.

11. Forbindelse ifølge krav **1**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^1 velges fra gruppen som består av fenyl og 5- til 6-leddet heteroaryl, hvori hvert R^1 eventuelt substitueres med fra 1-3 R^a ; R^2 substitueres eventuelt med fra 1-2 R^b ; og R^3 er metyl.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene **1** til **11** eller **13**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

13. Forbindelse ifølge krav **1**, valgt fra gruppen som består av:

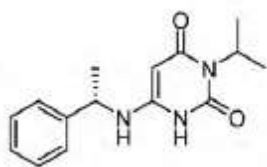




eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene **1** til **11** eller **13**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en sykdom eller lidelse valgt fra gruppen som består av: hypertrofisk kardiomyopati (HCM), en hjertesykdom som har et patofysiologisk trekk forbundet med HCM, diastolisk hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon, iskemisk hjertesykdom, angina pectoris, restriktiv kardiomyopati, kronisk mitral regurgitasjon, kronisk aortastenose og kronisk systemisk hypertensjon.

15. Forbindelse ifølge krav **1**, som har formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav **12**, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge krav **15**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Forbindelsen ifølge krav **15**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av HCM.

18. Forbindelsen ifølge krav **15**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av diastolisk hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon.

19. Forbindelsen ifølge krav **15**, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av diastolisk dysfunksjon.