



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3135668 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 253/07 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.18
(86)	European Application Nr.	15782458.2
(86)	European Filing Date	2015.04.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.01
(30)	Priority	2014.04.24, JP, 2014090754
(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	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, Japan
(72)	Inventor	USHIROGOCHI, Hideki, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10, Dosho- machi, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, Japan SASAKI, Wataru, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10 Dosho-machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, Japan ONDA, Yuichi, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10 Dosho-machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, Japan SAKAKIBARA, Ryo, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10 Dosho- machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, Japan AKAHOSHI, Fumihiko, c/o Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 3-2-10 Dosho- machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505, Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL DISUBSTITUTED 1, 2, 4-TRIAZINE COMPOUND
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2010/130796, WO-A2-2009/156462, US-A1- 2007 292 225, WO-A1-2013/037779, WO-A1-2013/079452, WO-A1-91/13885, US-A1- 2007 207 985, WO-A1-2011/131593, WO-A1-2012/012478, WO-A2-2006/081230, WO-A1-2013/104597 TAREK HAKKI ET AL: "The development of a whole-cell based medium throughput screening system for the discovery of human aldosterone synthase (CYP11B2) inhibitors: Old drugs disclose new applications for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension", JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
------	----------------------	--

ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 125, no. 1, 20 December 2010 (2010-12-20), pages 120-128, XP028385075, ISSN: 0960-0760, DOI: 10.1016/J.JSBMB.2010.12.011 [retrieved on 2010-12-28]

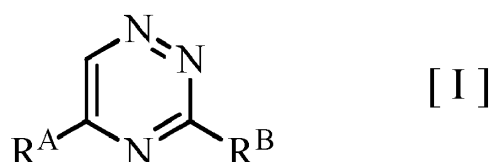
HAKKI, T. ET AL.: 'The development of a whole- cell based medium throughput screening system for the discovery of human aldosterone synthase (CYP11B2) inhibitors: Old drugs disclose new applications for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension' JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY vol. 125, no. 1-2, 2011, pages 120 - 128, XP028385075

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 November 2008 (2008-11-03), ChemBridge Corporation: "Triazine derivatives", XP002777826, Database accession no. 1070398-58-1

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

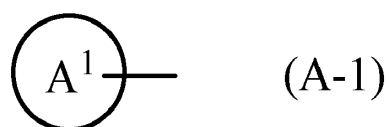
1. En forbindelse med følgende formel [I]:



hvor

R^A er

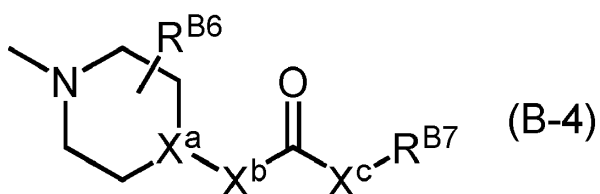
en gruppe med følgende formel (A-1):



hvor ring A^1 representerer en fenylgruppe som kan være substitueret;

R^B er

en gruppe med følgende formel (B-4):



hvor X^a representerer CR^{3a} eller N,

(i) når X^a representerer CR^{3a} ,

X^b representerer CHR^{3b} , X^c representerer O eller NR^{4c} ,

X^b representerer O, X^c representerer NR^{4c} , eller

X^b representerer NR^{4b} , X^c representerer O, NR^{4c} eller CHR^{3c} ,

(ii) når X^a representerer N,

X^b representerer CHR^{3b} eller $C(=O)$, X^c representerer NR^{4c} ,
eller

X^b representerer NR^{4b} , X^c representerer CHR^{3c} ;

R^{3a} representerer et hydrogenatom, en hydroksylgruppe, en alkylgruppe eller en
aminogruppe,

hver av R^{3b} og R^{3c} representerer en gruppe uavhengig valgt fra gruppen bestående
av et hydrogenatom, en hydroksylgruppe og en alkylgruppe,

hver av R^{4b} og R^{4c} representerer en gruppe uavhengig valgt fra gruppen bestående
av et hydrogenatom, en alkylgruppe og en sykloalkylgruppe;

R^{B6} representerer et hydrogenatom eller en alkylgruppe;

R^{B7} representerer

(i) en alkylgruppe som kan være substituert,

(ii) en sykloalkylgruppe som kan være substituert,

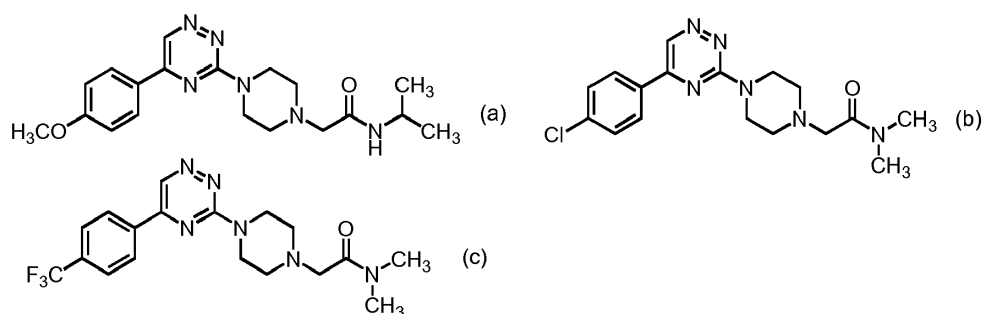
(iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert,

(iv) en heteroarylgruppe som kan være delvis hydrogenert og kan være
substituert, eller

(v) et hydrogenatom, eller,

når X^c representerer NR^{4c} , R^{B7} og R^{4c} er bundet til hverandre ved deres ende for å
danne en alifatisk heterosyklisk gruppe, som kan være substituert med en
alkylgruppe som kan være substituert, sammen med et nitrogenatom som de er
bundet til, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav forutsatt at følgende formuler
(a), (b) og (c):

[kjemisk formel 10]



er ekskludert.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

5 hvori

en substituent av en fenylgruppe som kan være substituert, representert med ring A¹ i den ovennevnte formelen (A-1) er 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksygruppe og en alkylendioksygruppe som kan være

10 substituert med 1-2 halogenatomer;

R^B er en gruppe representert med den ovennevnte formelen (B-4):

hvor en substituent av (i) alkylgruppen som kan være substituert, representert med R^{B7}, er 1-4 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en oksogruppe; en aminogruppe som kan

15 være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe, en alkanoylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe og en alkylsulfonylgruppe; en heteroarylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe og kan være delvis hydrogenert; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en

20 hydroksylgruppe og en alkylsulfonylgruppe; en arylgruppe; en heteroarylgruppe som kan være delvis hydrogenert; en alkanoylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom og en hydroksylgruppe; en sykloalkylkarbonylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en alifatisk heterosyklisk karbonylgruppe som kan være

25 substituert med en alkylgruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe som kan være substituert med en alkylsulfonylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkoksykarbonylgruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alkylsulfonylgruppe; en alkoksygruppe som kan være substituert

30 med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; og en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt

uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en oksogruppe, en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkylsulfonylgruppe,

en substituent av (ii) sykloalkylgruppen som kan være substituert, (iii) den alifatiske heterosykliske gruppen som kan være substituert, og (iv)

heteroarylgruppen som kan være delvis hydrogenert og kan være substituert representert med R^{B7} er 1-4 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en oksogruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en alkoksygruppe, en alkylsulfonylgruppe, en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkoksykarbonylgruppe og en alkylsulfonylgruppe, en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper, en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, en alifatisk heterosyklisk karbonylgruppe, og en heteroarylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe og kan være delvis hydrogenert; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en alkylsulfonylgruppe; en arylgruppe; en heteroarylgruppe som kan være delvis hydrogenert; en alkanoylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom og en hydroksylgruppe; en sykloalkylkarbonylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en alifatisk heterosyklisk karbonylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe som kan være substituert med en alkylsulfonylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkoksykarbonylgruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alkylsulfonylgruppe; en alkoksygruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; og en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en oksogruppe, en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkylsulfonylgruppe, eller

når R^{B7} er (ii) en sykloalkylgruppe som kan være substituert, eller (iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert, to substituenten på det samme ringkonstituerende karbonatomet kan være bundet til hverandre ved enden derav for å danne en alkylengruppe som kan være substituert (hvor en substituent av alkylengruppen er en oksogruppe eller en alkylgruppe, og alkylengruppen kan inneholde 1-3 heteroatomer valgt uavhengig fra et svovelatom, et oksygenatom og et nitrogenatom),

i R^{B7} , aryl er 6- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk aryl, heteroaryl er 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl som inneholder 1-4 heteroatomer valgt uavhengig fra gruppen bestående av et svovelatom, et oksygenatom og et nitrogen atom, en alifatisk heterosyklisk ring er en 4- til 9-leddet alifatisk heterosyklisk ring som inneholder 1-2 heteroatomer valgt uavhengig fra gruppen bestående av et oksygenatom og et nitrogenatom, eller

når X^C er NR^{4C} , og R^{B7} og R^{4C} er bundet til hverandre ved deres ende for å danne en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med en alkylgruppe som kan være substituert, sammen med et nitrogenatom som de er bundet til, en substituent av alkylgruppen som kan være substituert er en hydroksylgruppe, og den alifatiske heterosykliske gruppen er en 4- til 9-leddet alifatisk heterosyklisk ring som videre kan inneholde 1 heteroatom valgt uavhengig fra gruppen bestående av et svovelatom, et oksygenatom og et nitrogenatom annet enn nitrogenatomet til hvilket R^{B7} og R^{4C} er bundet,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,

hvor

i en gruppe representert med den ovennevnte formelen [A-1], ring A^1 er en fenylgruppe som kan være substituert

hvor

en substituent av fenylgruppen som kan være substituert er 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksygruppe og en alkylendioksygruppe som kan være substituert med 1-2 halogenatomer

i en gruppe med den ovennevnte formelen [B-4], R^{B7} er (i) en alkylgruppe som kan være substituert, (ii) en sykloalkylgruppe som kan være substituert, (iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert, (iv) en heteroarylgruppe som kan være delvis hydrogenert og kan være substituert, eller (v) et hydrogenatom, eller når X^C er NR^{4C} , R^{B7} og R^{4C} kan være bundet til hverandre ved deres ende for å danne en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, sammen med et nitrogenatom som de er bundet til, hvor

(i) en substituent av alkylgruppen som kan være substituert er 1-4 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra

gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en alkylsulfonylgruppe; en fenyylgruppe; en heteroarylgruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkoksykarbonylgruppe; en alkylsulfonylgruppe; en
5 alkoksygruppe; og en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en oksogruppe, en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkylsulfonylgruppe,

(ii) en substituent av sykloalkylgruppen som kan være substituert er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe; en alifatisk
10 heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en oksogruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe som kan være substituert med en
15 alkylsulfonylgruppe, og en alkanoylgruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alkoksygruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; og en alkylsulfonylgruppe, eller

20 to substituenten på det samme karbonatomet i den ovennevnte sykloalkylgruppen som kan være substituert er bundet til hverandre ved enden derav for å danne en alkylengruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe og en oksogruppe (hvor alkylengruppen kan inneholde i alkylenkjeden, 1-2 heteroatomer valgt uavhengig fra et nitrogenatom,
25 et oksygenatom og et svovelatom),

(iii) en substituent av den alifatiske heterosykliske gruppen som kan være substituert er 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en oksogruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en
30 hydroksylgruppe, en alkoksygruppe, en alkylsulfonylgruppe, en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkoksykarbonylgruppe og en alkylsulfonylgruppe, en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper, en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, en alifatisk heterosyklisk karbonylgruppe og
35 en heteroarylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe og kan være delvis hydrogenert; en alkanoylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom og en hydroksylgruppe;

en sykloalkylkarbonylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe;
 en alifatisk heterosyklisk karbonylgruppe som kan være substituert med en
 alkylgruppe; en alkoksygruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert
 med 1-2 alkylgrupper; en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert
 med en oksogruppe; og en heteroarylgruppe,

(iv) en substituent av heteroarylgruppen som kan være delvis hydrogenert og kan
 være substituert er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en
 alifatisk heterosyklisk gruppe; og en alkylgruppe som kan være substituert med 1-
 2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en karbamoylgruppe som kan
 være substituert med 1-2 alkylgrupper, alkylsulfonylgruppe og en
 heteroarylgruppe,

i de ovennevnte elementene (i) - (iv) er den alifatiske heterosykliske ringen valgt
 fra azetidinyll, oksetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydrofuranlyll,
 piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, homomorfolinyl,
 tetrahydrotiopyranyl, tetrahydropyranyl, 1-azabisyklo[2.2.2] oktyl(kinuklidinyl), 8-
 azabisyklo[3.2.1]oktyl, 3-oks-abisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-okso-9-
 azabisyklo[3.3.1]nonyl,

den alifatiske, heterosykliske ringen i den alifatiske, heterosykliske karbonylen er
 valgt fra azetidinyll, oksetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydrofuranlyll,
 piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, homomorfolinyl,
 tetrahydrotiopyranyl, tetrahydropyranyl, 1-azabisyklo[2.2.2] oktyl(kinuklidinyl), 8-
 azabisyklo[3.2.1]oktyl, 3-oks-abisyklo[3.3.1]nonyl eller 3-okso-9-
 azabisyklo[3.3.1]nonyl,

heteroaryl-et er valgt fra pyrrolyll, furanyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl,
 tiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tiazinyl,
 triazinyl, idolyll, isoindolyll, indazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzofuranlyll,
 kuinolyll, isokuinolyll, imidazopyridyl eller benzopyranyl,

heteroarylgruppen som kan være delvis hydrogenert er valgt fra en
 pyrrolyllgruppe, en furanylgruppe, en tienylgruppe, en imidazolylgruppe, en
 imidazolinyllgruppe, en pyrazolylgruppe, en oksazolylgruppe, en tiazolylgruppe, en
 triazolylgruppe, en tetrazolylgruppe , en pyridylgruppe, en pyrazinylgruppe, en
 pyrimidinylgruppe, en pyridazinylgruppe, en tiazinylgruppe, en triazinylgruppe, en
 indolyllgruppe, en isoindolyllgruppe, en isoindolinyllgruppe, en indazolylgruppe, en
 benzimidazolylgruppe, en benzotiazolylgruppe, a benzofuranlyllgruppe, en
 dihydrobenzofuranlyllgruppe, en kinolyllgruppe, en isokinolyllgruppe, en

imidazopyridylgruppe, en tetrahydroimidazopyridylgruppe, en benzopyranylgruppe eller en dihydrobenzopyranylgruppe eller

når X^c er NR^{4c} og R^{B7} og R^{4c} er bundet til hverandre på deres ende for å danne en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, sammen med et nitrogenatom som de er bundet til, en alifatisk heterosyklisk gruppe er en gruppe valgt fra azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll eller homomorfolinyll,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor

R^A er en fenylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksygruppe og en alkylendioksygruppe som kan være substituert med 1-2 halogenatomer,

R^B er en gruppe representert med den ovennevnte formelen (B-4),

R^{B7} er (i) en alkylgruppe som kan være substituert, (ii) en sykloalkylgruppe som kan være substituert, (iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert, eller (iv) en heteroarylgruppe som kan være delvis hydrogenert og kan være substituert, eller,

når X^c er NR^{4c} , R^{B7} og R^{4c} er bundet til hverandre ved deres ende for å danne en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med en alkylgruppe (hvor alkylgruppen kan være substituert med en hydroksylgruppe), sammen med et nitrogenatom til hvilket de er bundet til,

hvor

(i) en substituent av alkylgruppen som kan være substituert er 1-4 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en alkylsulfonylgruppe; en fenylgruppe; en pyridylgruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkoksykarbonylgruppe; en alkylsulfonylgruppe; en alkoksygruppe; og en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper

valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en oksogruppe, en alkylgruppe, en alkanoylgruppe og en alkylsulfonylgruppe,

hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er valgt fra tetrahydrotiofenyl, piperidinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl eller morfolinyl,

(ii) en substituent av sykloalkylgruppen som kan være substituert er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe; en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en oksogruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe som kan være substituert med en alkylsulfonylgruppe, og en alkanoylgruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alkoksygruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; og en alkylsulfonylgruppe, eller

to substituenten på det samme karbonatomet i den ovennevnte sykloalkylgruppen som kan være substituert er bundet til hverandre ved enden derav for å danne en alkylengruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe og en oksogruppe (hvor alkylengruppen kan inneholde i alkylenkjeden, 1-2 heteroatomer valgt uavhengig fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom),

hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl eller tiomorfolinyl, og

en sykloalkylgruppe av (ii) sykloalkylgruppen som kan være substituert er syklobutyl, syklopentyl, syklohexyl, bisyklo[2.2.2]oktyl eller adamantyl,

(iii) en substituent av den alifatiske heterosykliske gruppen som kan være substituert er 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom; en hydroksylgruppe; en oksogruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkoksygruppe, en alkylsulfonylgruppe, en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkoksykarbonylgruppe og en alkylsulfonylgruppe, en

karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper, en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, en morfolinylkarbonylgruppe og en heteroarylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe og kan være delvis hydrogenert (hvor heteroaryl som kan være delvis hydrogenert er imidazolyl, imidazolinyl, oksazolyl, triazolyl eller pyridyl); en alkanoylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av et halogenatom og en hydroksylgruppe; en sykloalkylkarbonylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en oksetanylkarbonylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe; en alkoksygruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert med en oksogruppe (hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er piperidinyll eller tetrahydropyranyll); og en pyrimidinylgruppe,

hvor en alifatisk heterosyklisk gruppe av (iii) den alifatiske heterosykliske gruppen som kan være substituert er azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydrotiopyranyll, tetrahydrofuranyll, tetrahydropyranyll, 1-azabisyklo[2.2.2]oktyll, 8-azabisyklo[3.2.1]oktyll, homomorfolinyl, 3-oksabisyklo[3.3.1]nonyll eller 3-okso-9-azabisyklo[3.3.1]nonyll,

(iv) en substituent av heteroarylgruppen som kan være delvis hydrogenert og kan være substituert er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en tetrahydropyranyllgruppe; og en alkylgruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper, en alkylsulfonylgruppe og pyridazinylgruppe,

hvor heteroaryl av (iv) heteroarylgruppen som kan være delvis hydrogenert og kan være substituert er pyrazolyl, pyridyl eller imidazopyridinyl,

en alifatisk heterosyklisk gruppe av den alifatiske heterosykliske gruppen som kan være substituert med en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe er piperazinyl eller pyrrolidinyl (hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er dannet fra R^{B7} og R^{4c} er bundet til hverandre på deres ende, sammen med et nitrogenatom til hvilket de er bundet til når X^c er NR^{4c}),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

R^A er en fenylgruppe som kan være substitueret med 1-3 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af et halogenatom, en alkylgruppe, en halogenalkylgruppe, en alkoksyalkylgruppe, en alkoksygruppe og en metylendioksygruppe som kan være substitueret med 1- 2 halogenatomer,

R^{B7} er

(i) en alkylgruppe som kan være substitueret, hvor en substituent af alkylgruppen er en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substitueret med 1-2 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af en oksogruppe, en alkylsulfonylgruppe, en hydroksylgruppe, en alkylgruppe og en alkanoylgruppe (hvor den alifatiske heterosykliske ringen er morfolinyl, tiomorfolinyl eller piperidinyl),

(ii) en sykloalkylgruppe som kan være substitueret (hvor sykloalkylgruppen er en syklopentylgruppe, en sykloheksylgruppe, en bisyklo[2.2.2]oktylgruppe eller en adamantylgruppe), hvor en substituent af sykloalkylgruppen er 1-2 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af en hydroksylgruppe; en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substitueret med 1-2 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af en hydroksylgruppe og en oksogruppe (hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er valgt fra en tiomorfolinylgruppe, en piperidinylgruppe, en piperazinylgruppe eller en morfolinylgruppe); en aminogruppe som kan være substitueret med 1-2 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af en alkylgruppe og en alkanoylgruppe; en alkylgruppe som kan være substitueret med en hydroksylgruppe; en alkoksygruppe som kan være substitueret med en karbamoylgruppe som kan være substitueret med 1-2 alkylgrupper; og en alkylsulfonylgruppe,

(iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substitueret (hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er valgt fra en azetidylgruppe, en tetrahydrofuranylgruppe, en pyrrolidinylgruppe, en tetrahydropyranylgruppe, en piperidinylgruppe, en tetrahydrotiopyranylgruppe eller 3-oksabisyklo[3.3.1]nonyl), hvor en substituent af den alifatiske heterosykliske gruppen er 1-3 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående af et halogenatom; en hydroksylgruppe; en oksogruppe; en alkylgruppe som kan være substitueret med 1-3 grupper

valgt uafhængig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe, en
sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, en
alkoksygruppe, en alkylsulfonylgruppe, en alkylsulfonylaminogruppe, en
karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper,
5 morfolinylkarbonylgruppe og en heteroarylgruppe som kan være substituert
med en alkylgruppe og kan være delvis hydrogenert (hvor heteroaryl-et
som kan være delvis hydrogenert er pyridyl, imidazolyl, imidazolinyll,
oksazolyl eller triazolyl); en alkanoylgruppe som kan være substituert med
en hydroksylgruppe; en pyrimidinylgruppe; og en sykloalkylkarbonylgruppe
10 som kan være substituert med en hydroksylgruppe, eller

(iv) en pyrazolylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe som
kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert
med 1-2 alkylgrupper,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

R^A er en fenylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uafhængig
fra gruppen bestående av et halogenatom, en alkylgruppe og en
halogenalkylgruppe,

R^B er en gruppe med den ovennevnte formelen (B-4):

hvor X^a representerer N,

X^b representerer CH_2 og X^c representerer NH, eller

X^b representerer NH og X^c representerer CH_2 ,

R^{B6} representerer et hydrogenatom,

R^{B7} er

(i) en alkylgruppe som kan være substituert, hvor en substituent av
alkylgruppen er en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert
med 1-2 grupper valgt uafhængig fra gruppen bestående av en oksogruppe,
en hydroksylgruppe, en alkylgruppe og en alkanoylgruppe (hvor den
alifatiske heterosykliske ringen er morfolinyl, tiomorfolinyl eller piperidinyl),
30

(ii) en sykloheksylgruppe som kan være substituert, hvor en substituent av sykloheksylgruppen er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en piperidinygruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe og en alkanoylgruppe; og en alkoksygruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper,

(iii) en alifatisk heterosyklisk gruppe som kan være substituert (hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er valgt fra en azetidinygruppe, en tetrahydrofuranylgruppe, en pyrrolidinygruppe, en tetrahydropyranylgruppe, en piperidinygruppe, en tetrahydrotiopyranylgruppe eller 3-oksabisyklo[3.3. 1]nonyl), hvor en substituent av den alifatiske heterosykliske gruppen er 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en aminogruppe som kan være substituert med en alkylsulfonylgruppe, en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper, en imidazolinygruppe som kan være substituert med en alkylgruppe; en alkanoylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; og en sykloalkylkarbonylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe, eller

(iv) en pyrazolylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

R^A er en fenylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe eller en halogenalkylgruppe,

R^B er en gruppe med den ovennevnte formelen (B-4):

hvor

X^a er CR^{3a} ,

X^b er CHR^{3b} ,

R^{3a} er et hydrogenatom,

R^{3b} er et hydrogenatom eller en hydroksylgruppe,

X^c er NR^{4c} ,

R^{4c} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe,

5 R^{B6} er et hydrogenatom, og

R^{B7} er en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en alkylgruppe eller en aminogruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 8. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

R^A er en fenylgruppe som kan være substituert med et halogenatom,

R^B er en gruppe med den ovennevnte formelen (B-4):

hvor

X^a er CR^{3a} ,

15 X^b er NR^{4b} ,

X^c er NR^{4c} ,

R^{3a} er et hydrogenatom,

R^{4b} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe,

R^{4c} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe,

20 R^{B6} er et hydrogenatom, og

R^{B7} er en alkylgruppe,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

25 R^B er en gruppe med den ovennevnte formelen (B-4):

hvor

X^a er n,

X^b er CHR^{3b} og X^c er NR^{4c} , eller

X^b er NR^{4b} og X^c er CHR^{3c} ,

5 R^{3b} og R^{3c} er et hydrogenatom,

R^{4b} og R^{4c} er et hydrogenatom, og

R^{B6} er et hydrogenatom,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 10. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

X^a er N, X^b er CHR^{3b} eller $C(=O)$, X^c er NR^{4c} ,

R^{3b} er et hydrogenatom eller en alkylgruppe, og

R^{4c} er et hydrogenatom, en alkylgruppe eller en sykloalkylgruppe,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

11. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

X^a er N, X^b er CH_2 , X^c er NH, og

R^{B6} er et hydrogenatom,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

12. Forbindelse ifølge krav 4, hvor

R^{B7} er en sykloalkylgruppe som kan være substituert,

hvor en substituent av sykloalkylgruppen som kan være substituert er 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe; en alifatisk
heterosyklisk gruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig
25 fra gruppen bestående av en hydroksylgruppe og en oksogruppe; en aminogruppe
som kan være substituert med 1-2 grupper valgt uavhengig fra gruppen

bestående av en alkylgruppe som kan være substituert med en alkylsulfonylgruppe, og en alkanoylgruppe; en alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en alkoksygruppe som kan være substituert med en karbamoylgruppe som kan være substituert med 1-2 alkylgrupper; en sykloalkylgruppe som kan være substituert med en hydroksylgruppe; og en alkylsulfonylgruppe, eller

to substituenten på det samme karbonatomet i den ovennevnte sykloalkylgruppen som kan være substituert er bundet til hverandre ved enden derav for å danne en alkylengruppe som kan være substituert med 1-3 grupper valgt uavhengig fra gruppen bestående av en alkylgruppe og en oksogruppe (hvor alkylengruppen kan inneholde i alkylenkjeden, 1-2 heteroatomer valgt uavhengig fra et nitrogenatom, et oksygenatom og et svovelatom),

hvor den alifatiske heterosykliske gruppen er pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll eller tiomorfolinyll, og

en sykloalkylgruppe av den ovennevnte sykloalkylgruppen som kan være substituert er syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, bisyklo[2.2.2]oktyll eller adamantyll,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelsen valgt fra gruppen bestående av:

3-4-[(cis-3-hydroksytetrahydrofuran-4-yl)karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-trifluormetylfenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[trans-4- (N-metylkarbamoylmetyloksy) sykloheksyl] karbamoylmetyl] piperazin-1-yl] -1,2,4-triazin,

3-[4-[[[(1-acetyl-4-hydroksypiperidin-4-yl)metyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-klorfenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[[(7-ekso-9-endo)-9-hydroksy-3-oksabisyklo[3.3.1]nonan-7-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-trifluormetylfenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[1-[2-(metylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(2-cyano-5-pyridyl)-3-[4-[[1-[(1-hydroksysyklopropyl)karbonyl]piperidin-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[trans-4-(4-hidroksypiperidino)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5 5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[1-((R)-2-hidroksybutanoyl)piperidin-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[(3S)-1-[(1-hydroksysyklopropyl)karbonyl]pyrrolidin-3-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

10 3-[4-[[cis-3-(dimetylamino)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl]piperidin-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[trans-4-(acetoamino)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

15 3-[4-[[1-(N,N-dimetylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[1-[(1-hydroksysyklopropyl)karbonyl]azetidin-3-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

20 3-[4-[[trans-4-(N-metylkarbamoylmetyloksy)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-trifluormetylfenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[cis-3-(acetoamino)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

25 5-(4-klorfenyl)-3-[(3S,4S)-4-[(cis-3-hidroksytetrahydropyran-4-yl)karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N,N-dimetylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-klorfenyl)-3-[4-[[1-(N,N-dimetylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-klorfenyl)-3-[4-[(trans-3-hydroksytetrahydropyran-4-yl)karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N-metylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

5 5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[1-(N-metylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-klorfenyl)-3-[4-[[1-(N-metylkarbamoylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-klorfenyl)-3-[4-[(3-metylbutanoyl)amino]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

10 5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[[((2R)-4-methylmorpholyn-2-yl)metyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N-metylkarbamoylmetyl)piperidin-4-yl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

15 3-[4-[[2-(1,1-dioksotiomorfolino)etyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[trans-4-(dimetylamino)sykloheksyl]karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorfenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-fluorfenyl)-3-[4-[(piperazin-1-yl)karbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

20 5-(dihydrobenzopyran-5-yl)-3-[4-(isopropylkarbamoylmetyl)piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin, og

5-(2-cyano-5-pyridyl)-3-[4-(isopropylkarbamoylmetyl)piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav som en aktiv ingrediens.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 for anvendelse som et terapeutisk eller profylaktisk middel for primær aldosteronisme, sekundær aldosteronisme, hypertensjon, hjertesvikt, kardiomyopati, hjertehypertrofi, myokardinfarkt, myokard-nekrose, svikt etter myokard-iskemi, koronar arteriesykdom, fibrose eller ombygging av myokard eller blodkar, vaskulær restenose, tykkelse av blodkarvegg, arteriell sklerose, akutt nyresykdom, kronisk nyresykdom, nyrefibrose, nevropati, hypokalemi, metabolsk syndrom, overvekt, søvnapné syndrom, retinopati, leversykdom, idiopatisk og / eller syklisk ødem, eller sympatisk hyperaktivitet.
16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvor hypertensjon er essensiell hypertensjon, sekundær hypertensjon, behandlingsresistent hypertensjon eller mineralkortikoid-relatert hypertensjon.
17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 16, hvor sekundær hypertensjon er renal vaskulær hypertensjon, renal parenchymatøs hypertensjon, primær aldosteronisme, feokromocytom, søvnapné syndrom, Cushings syndrom, medikamentindusert hypertensjon, aortastenose eller hyperparatyreose.