



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2604595 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 251/46 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.16
(86)	European Application Nr.	11816413.6
(86)	European Filing Date	2011.08.09
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.19
(30)	Priority	2010.08.10, JP, 2010179350 2010.08.18, JP, 2010182803 2011.03.30, JP, 2011074763
(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	Shionogi & Co., Ltd., 1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan
(72)	Inventor	KAI, Hiroyuki, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan KAMEYAMA, Takayuki, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan HORIGUCHI, Tohru, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan ASAHI, Kentaro, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan ENDOH, Takeshi, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan FUJII, Yasuhiko, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan SHINTANI, Takuya, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-

shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 NAKAMURA, Ken'ichiroh, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,,
 Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 JIKIHARA, Sae, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-
 shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 HASEGAWA, Tsuyoshi, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,,
 Toyonaka-shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 OOHARA, Miho, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-
 shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 TADA, Yukio, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-
 shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 MAKI, Toshikatsu, c/o Shionogi & Co., Ltd.,1-1, Futabacho 3-chome,, Toyonaka-
 shi,Osaka 5610825, JP-Japan
 IIDA, Akira, c/o Shionogi&Co. Ltd.1-3 Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki-
 shiHyogo 660-0813, JP-Japan

(74) Agent or Attorney Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

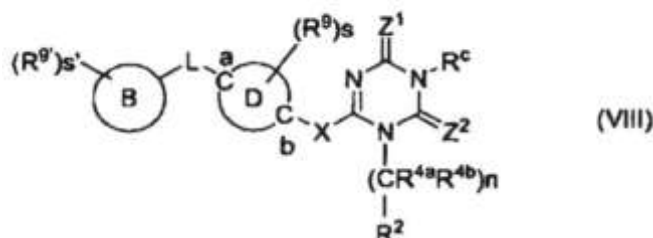
(54)	Title	TRIAZINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOUND THAT CONTAINS SAME AND EXHIBITS ANALGESIC ACTIVITY
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/051188 WO-A1-2010/092966 JP-A- 5 310 715 JP-A- 51 032 324 JP-A- 53 009 783 JP-A- 53 050 188 JP-A- 59 105 643 JP-A- 62 156 110 US-A- 3 598 815 KNOTZ, F.: '1-Chloromethylisatin, an excellent reagent for the identification of carboxylic acids and NH-acid compounds. 1. Identification of carboxylic acids' SCIENTIA PHARMACEUTICA 0036-8709 vol. 38, no. 4, 1970, pages 227 - 233, XP008168272 ESAYAN, G.T. ET AL.: 'Synthesis and sulfuric acid hydrolysis y-chlorocrotylbenzyl(alkyl) isocyanurates' ARMYANSKII KHIMICHESKII ZHURNAL vol. 28, no. 4, 1975, pages 332 - 337, XP008168271 LERCHOVA J. ET AL.: 'Antioxidants and stabilizers. L. Transformation of the 1,3,5- Tris(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyl)cyan uric acid into alkylperoxycyclohexadienones, their properties, and effects on the oxidation of tetralin and polypropylene' ANGEWANDTE MAKROMOLEKULARE CHEMIE vol. 39, no. 1, 1974, pages 107 - 118, XP055075661 ZUEN H. ET AL.: 'Crystalline furanic polyisocyanates' POLYMER BULLETIN vol. 26, no. 4, 1991, pages 383 - 390, XP000246753 SHAO X.-B. ET AL.: 'Strapped porphyrin rosettes based on the melamine-cyanuric acid motif. Self-assembly and supramolecular recognition' TETRAHEDRON vol. 60, no. 41, 2004, pages 9155 - 9162, XP004567075 BALBONI G. ET AL.: 'Triazine compounds as antagonist at Bv8-prokineticin receptors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 51, no. 23, 2008, pages 7635 - 7639, XP002658188

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 formel (VIII):

[Kjemisk formel 1]



5 hvor

Z^1 og Z^2 er hver uavhengig av hverandre et oksygenatom, et svovelatom eller $=N-R^x$;

R^x er et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert cykloalkenyl, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^c er et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert cykloalkenyl, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

R^{4a} og R^{4b} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller substituert eller usubstituert alkyl, eller R^{4a} og R^{4b} bundet til det samme karbonatom er tatt sammen for å danne okso eller tiokso;

n er et helt tall fra 1 til 4;

R^2 er substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert cykloalkenyl, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk

gruppe, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl;

-X- er -O-, -S-, -N(R⁵)- eller (CR^{5a}R^{5b})-;

-L- er -O-, -S-, -N(R^{5'})- eller -(CR^{5a'}-R^{5b'})-;

R⁵ og R^{5'} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, eller substituert eller usubstituert acyl;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a'} og R^{5b'} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, halogen, hydroksy, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert alkyløksy, substituert eller usubstituert alkynyløksy eller substituert eller usubstituert alkenyløksy;

ring D er en benzenring, en pyridinring, en pyrimidinring, en pyrazinring eller en pyridazinring;

karbonatom a og karbonatom b er karbonatomer som utgjør ring D; ring B er en aromatisk heterocyklisk ring;

s og s' er hver uavhengig av hverandre et helt tall fra 0 til 3; og

R⁹ og R^{9'} er hver uavhengig av hverandre halogen, hydroksy, karbøksy, cyano, nitro, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert alkyløksy, substituert eller usubstituert alkenyløksy, substituert eller usubstituert alkynyløksy, substituert eller usubstituert alkyltio, substituert eller usubstituert alkenyltio, substituert eller usubstituert alkynyltio, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert alkyløksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkenyløksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkynyløksykarbonyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert amino, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert sulfonyl, substituert sulfinyl, substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert

cykloalkenyl, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert cykloalkyloksy, substituert eller usubstituert cykloalkenyloksy, substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklyloksy, substituert eller usubstituert aryloksy eller substituert eller usubstituert heteroaryloksy; eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav, hvor

tillatte substituenten for "substituert alkyl", "substituert alkenyl", "substituert alkynyl", "substituert alkyloksy", "substituert alkenyloksy", "substituert alkynyloksy", "substituert alkyltio", "substituert alkenyltio", "substituert alkynyltio", "substituert alkyloksykarbonyl", "substituert alkenyloksykarbonyl" og "substituert alkynyloksykarbonyl" omfatter en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av:

hydroksy, karboksy, halogen, haloalkyloksy, cykloalkyl, cykloalkenyl, metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, nitro, nitroso, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, alkylsulfonylamino, alkylsulfinylamino, imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, azido, aryl, arylalkyl, arylalkyloksy, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, heteroaryl, heteroarylalkyl, cyano, isocyano, isocyanato, tiocyanato, isotiocyanato, merkapt, alkyltio, alkylsulfonyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, acyl, formyloksy, tioformyl, tiokarboksy, ditiokarboksy, tiokarbamoyl, sulfino, sulfo, hydrazino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, tri-alkylsilyl, og okso,

substituenten for "substituert acyl" er valgt fra substituentene som definert over for "substituert alkyl", en rettkjedet eller forgrenet monovalent hydrokarbongruppe med karbontall fra 1 til 15, et lineært eller forgrenet alkyl med et karbontall fra 2 til 15, og et lineært eller forgrenet alkyl med et karbontall fra 2 til 15,

dersom R i acyl ($R-C(=O)-$) er cykloalkyl, cykloalkenyl, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, aryl, eller heteroaryl, så kan hver ring være substituert med alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloksy, halogen,

substituenten for "substituert karbamoyl" og "substituert sulfamoyl" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

hydroksy, karboksy, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksykarbonyl, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, aryl, cyano, isocyano, isocyanato, tiocyanato, isotiocyanato og acyl,

substituenten for "substituert amino" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksy, haloalkyloksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, alkyloksykarbonylalkyl, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, aryl, arylalkyl, aryloksy, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, heteroaryl, heteroarylalkyl, ikke-aromatisk heterocyklyloksy, heteroaryloksy, hydroksy, halogen, cyano, acyl, alkylsulfonfyl, alkylsulfinyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, alkylkarbamoylalkyl, karbamoylalkyl, karboksyalkyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, alkylsulfamoylalkyl og sulfamoylalkyl,

substituenten for "substituert cykloalkyl", "substituert cykloalkenyl", "substituert aryl", "substituert heteroaryl" og "en substituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

alkyl, haloalkyl, haloalkyloksy, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, nitro, nitroso, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, amino substituert med en eller til like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Y, imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, azido, aryl, arylalkyl, usubstituert ikke-aromatisk karbocyklyloksy, ikke-aromatisk karbocyklyloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, usubstituert ikke-aromatisk karbocyklylalkyloksy, ikke-aromatisk karbocyklylalkyloksy substituert med en eller flere like eller

forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z,
 usubstituert aryloksy, aryloksy substituert med en eller flere like eller
 forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z,
 usubstituert arylalkyloksy, arylalkyloksy substituert med en eller flere
 5 like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituent-
 gruppe Z, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, heteroaryl,
 heteroarylalkyl, usubstituert ikke-aromatisk heterocyklyloksy, ikke-
 aromatisk heterocyklyloksy substituert med en eller flere like eller
 forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z,
 10 usubstituert heteroaryloksy, heteroaryloksy substituert med en eller
 flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte
 substituentgruppe Z, cyano, isocyano, isocyanato, tiocyanato,
 isotiocyanato, merkaptio, alkyltio, alkylsulfonyl, substituert eller
 usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert alkylkarbamoyl,
 15 sulfamoyl, alkylsulfamoyl, hydroksy, karboksy, halogen, acyl,
 formyloksy, tioformyl, tiokarboksy, ditiokarboksy, tiokarbamoyl,
 sulfino, sulfo, hydrazino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido
 og okso,
 en substituentgruppe Y omfatter hydroksyalkyl, alkylloksykarbonyl,
 20 alkylloksykarbonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, karbamoyl,
 alkylkarbamoyl, alkylkarbamoylalkyl, karbamoylalkyl, karboksyalkyl,
 sulfamoyl, alkylsulfamoyl, alkylsulfamoylalkyl og sulfamoylalkyl,
 en substituentgruppe Z omfatter halogen, hydroksy, karboksy, cyano,
 nitro, alkyl, hydroksyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, alkenyl,
 25 alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkyltio, alkenyltio,
 alkynyltio, acyl, alkylloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyl-
 oksykarbonyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, haloalkylkarbamoyl,
 hydroksyalkylkarbamoyl, cyanokarbamoyl, amino, acylamino, amino
 substituert med en eller til like eller forskjellige substituenten valgt fra
 30 den ovennevnte substituentgruppe Y, sulfamoyl, metylsulfonyl,
 metylsulfinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, en ikke-aromatisk hetero-
 cyklisk gruppe, aryl, heteroaryl, cykloalkyloksy, cykloalkenyloksy,
 ikke-aromatisk heterocyklyloksy, aryloksy og heteroaryloksy.

35 **2.** Forbindelse ifølge claim 1, hvor -L- er -O-, eller dens farmasøytisk akseptable salt
 eller et solvat derav.

3. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 2, hvor ring B er en tiazolring, en isotiazolring, en oksazolring, en isoksazolring, en pyrazolring, en imidazolring, en triazolring, en furanring, en tiofenring, en tiadiazolring, en oksadiazolring, en pyridinring, en pyrimidinring, en pyrazinring, en pyridazinring, en triazinring eller en benzoksazolring, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

4. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor ring B er en tiazolring, en isotiazolring, en oksazolring, en isoksazolring, en tiadiazolring, en oksadiazolring, en pyridinring, en pyrimidinring, en pyrazinring eller en pyridazinring, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

5. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvor s' er et helt tall fra 1 til 2, og i det minste én av R⁹ er hydroksy, karboksy, cyano, substituert alkyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert amino, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert sulfonyl eller substituert sulfinyl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav, hvor substituenten for "substituert sulfonyl" eller "substituert sulfinyl" er valgt fra "substituert eller usubstituert alkyl" som definert i krav 1, "substituert eller usubstituert alkenyl" som definert i krav 1, "substituert eller usubstituert alkynyl" som definert i krav 1, "substituert eller usubstituert cykloalkyl" som definert i krav 1, "substituert eller usubstituert cykloalkenyl" som definert i krav 1, "en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe" som definert i krav 1, "substituert eller usubstituert aryl" som definert i krav 1, og "substituert eller usubstituert heteroaryl" som definert i krav 1, dersom R i R-S(=O)₂- eller R-S(=O)- er cykloalkyl, cykloalkenyl, ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, aryl, heteroaryl, så kan hver ring være substituert med alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, halogen.

6. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvor s' er 1, og R⁹ er karboksy eller substituert eller usubstituert karbamoyl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 6, hvor ring D er en benzenring, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

8. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, hvor karbonatom a er posisjonert på ring D i et 1,4 forhold med hensyn til karbonatom b, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8, hvor s og s' er hver uavhengig av hverandre et helt tall fra 0 til 2; og R⁹ og R⁹ er hver uavhengig av hverandre halogen, hydroksy, karboksy, cyano, nitro, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert alkyloksi, substituert eller usubstituert alkenyloksi, substituert eller usubstituert alkynyloksi, substituert eller usubstituert alkyltio, substituert eller usubstituert alkenyltio, substituert eller usubstituert alkynyltio, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert alkyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkenyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkynyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert amino, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert sulfonyl eller substituert sulfinyl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

10. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9, hvor Z¹ og Z² begge er oksygenatomer eller bot svovelatomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

11. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvor Z¹ and Z² begge er oksygenatomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

12. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11, hvor R^c er usubstituert alkyl, alkyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe A (substituentgruppe A: halogen, cyano, hydroksy, karboksy, sulfo, substituert eller usubstituert alkyloksi, substituert eller usubstituert alkenyloksi, substituert eller usubstituert alkynyloksi, substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert cykloalkenyl, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert alkyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkenyl-oksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkynyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert eller usubstituert amino, substituert eller usubstituert imino, substituert eller usubstituert guanidyl, substituert eller usubstituert alkyltio, substituert eller usubstituert alkenyltio, substituert eller usubstituert alkynyltio, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert cykloalkyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert cykloalkenyl-oksykarbonyl, substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklyloxykarbonyl, substituert eller usubstituert aryloxykarbonyl, substituert eller usubstituert heteroaryl-oksykarbonyl, nitro, okso og tiokso), usubstituert alkenyl, alkenyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe A, usubstituert alkynyl eller alkynyl

substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe A, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav, hvor substituenten for "substituert imino" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

5

alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksy, haloalkyloksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, alkyloksykarbonyl-alkyl, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, aryl, arylalkyl, aryloksy,

10

en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, heteroaryl, heteroarylalkyl, ikke-aromatisk heterocyklyloksy, heteroaryloksy, hydroksy, halogen, cyano, acyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, alkylkarbamoylalkyl, karbamoylalkyl, karboksyalkyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, alkylsulfamoylalkyl, og sulfamoylalkyl,

15

substituenten for "substituert cykloalkyloksykarbonyl", "substituert cykloalkylenyloksykarbonyl", "substituert ikke-aromatisk heterocyklyloksykarbonyl", "substituert aryloksykarbonyl" og "substituert heteroaryloksykarbonyl" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

20

alkyl, haloalkyl, haloalkyloksy, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, nitro, nitroso, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, amino substituert med en eller to like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Y,

25

imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, azido, aryl, arylalkyl, usubstituert ikke-aromatisk karbocyklyloksy, ikke-aromatisk karbocyklyloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, usubstituert ikke-aromatisk karbocyklylalkyloksy, ikke-aromatisk karbocyklylalkyloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, usubstituert aryloksy, aryloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, usubstituert arylalkyloksy, arylalkyloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, en ikke-aromatisk heterocyklisk

30

gruppe, heteroaryl, heteroarylalkyl, usubstituert ikke-aromatisk heterocyklyloksy, ikke-aromatisk heterocyklyloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, usubstituert heteroaryloksy, heteroaryloksy substituert med en eller flere like eller forskjellige

35

substituenten valgt fra den nevnte substituentgruppe Z, cyano, isocyano, isocyanato, tiocyanato, isotiocyanato, merkaptio, alkyltio, alkylsulfonyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert alkylkarbamoyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, hydroksy, karboksy, halogen, acyl, formyloksy, tioformyl, tiokarboksy, ditiokarboksy, tiokarbamoyl, sulfino, sulfo, hydrazino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido og okso,

en substituentgruppe Y omfatter hydroksy alkyl, alkylloksykarbonyl, alkylloksykarbonylalkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, alkylkarbamoylalkyl, karbamoylalkyl, karboksyalkyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, alkylsulfamoylalkyl og sulfamoylalkyl,

en substituentgruppe Z omfatter halogen, hydroksy, karboksy, cyano, nitro, alkyl, hydroksyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, alkenyl, alkynyl, alkylloksy, alkenyloksy, alkynyloksy, alkyltio, alkenyltio, alkynyltio, acyl, alkylloksykarbonyl, alkenyloksykarbonyl, alkynyloksykarbonyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, haloalkylkarbamoyl, hydroksyalkylkarbamoyl, cyanokarbamoyl, amino, acylamino, amino substituert med en eller to like eller forskjellige substituenten valgt fra ovennevnte substituentgruppe Y, sulfamoyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, aryl, heteroaryl, cykloalkylloksy, cykloalkenyloksy, ikke-aromatisk heterocyklyloksy, arylloksy og heteroarylloksy.

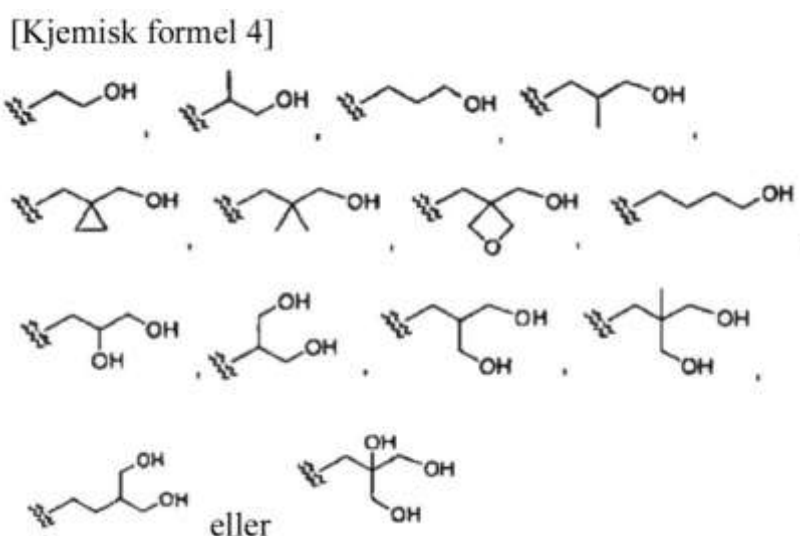
13. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 12, hvor R^c er usubstituert alkyl, alkyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe B" (substituentgruppe B": hydroksy, karboksy, sulfo, en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, tetrazolyl, substituert eller usubstituert alkylloksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkenyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkynyloksykarbonyl, substituert eller usubstituert karbamoyl, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert eller usubstituert amino, substituert eller usubstituert imino, og substituert eller usubstituert guanidyl), usubstituert alkenyl, alkenyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe B", usubstituert alkynyl eller alkynyl substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe B", eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav, hvor substituenten for "substituert guanidyl" er en eller flere like eller forskjellige grupper valgt fra gruppen bestående av:

alkyl, haloalkyl, hydroksyalkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkyloksy, haloalkyloksy, alkenyloksy, alkyloksykarbonyl, alkyloksykarbonyl-alkyl, amino, alkylamino, acylamino, arylalkylamino, hydroksyamino, imino, hydroksyimino, alkylimino, alkyloksyimino, acylimino, aryl, arylalkyl, aryloksy, en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe, heteroaryl, heteroarylalkyl, ikke-aromatisk heterocyklyloksy, heteroaryloksy, hydroksy, halogen, cyano, acyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl, alkylkarbamoylalkyl, karbamoylalkyl, karboksyalkyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, alkylsulfamoylalkyl, og sulfamoylalkyl.

14. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13, hvor R^c er usubstituert alkyl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

15. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14, hvor R^c er $-(CR^{11a}R^{11b})_m-$ OH; R^{11a} og R^{11b} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, eller substituert eller usubstituert alkynyl, eller R^{11a} og R^{11b} sammen med karbonatomet til hvilket de er bundet danner en substituert eller usubstituert cykloalkanring, en substituert eller usubstituert cykloalkenring, eller en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk ring; og m er et helt tall fra 2 til 4, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

16. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13 og 15, hvor R^c er en gruppe med formel:



eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

17. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13, hvor R^c er $-(CR^{14a}R^{14b})_t-N(R^{15a})(R^{15b})$; R^{14a} og R^{14b} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, eller substituert eller usubstituert alkynyl, eller R^{14a} og R^{14b} sammen med karbonatomet til hvilket de er

5 bundet danner en substituert eller usubstituert cykloalkanring, en substituert eller usubstituert cykloalkenring, eller en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk ring; t er et helt tall fra 2 til 4; og R^{15a} og R^{15b} er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert

10 karbamoyl, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert sulfonyl eller substituert sulfinyl; eller $-(CR^{14a'}R^{14b'})_{t'}-C(=O)N(R^{15a'})(R^{15b'})$; $R^{14a'}$ og $R^{14b'}$ er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, eller substituert eller usubstituert alkynyl eller $R^{14a'}$ og $R^{14b'}$ sammen med karbonatomet til hvilket de er

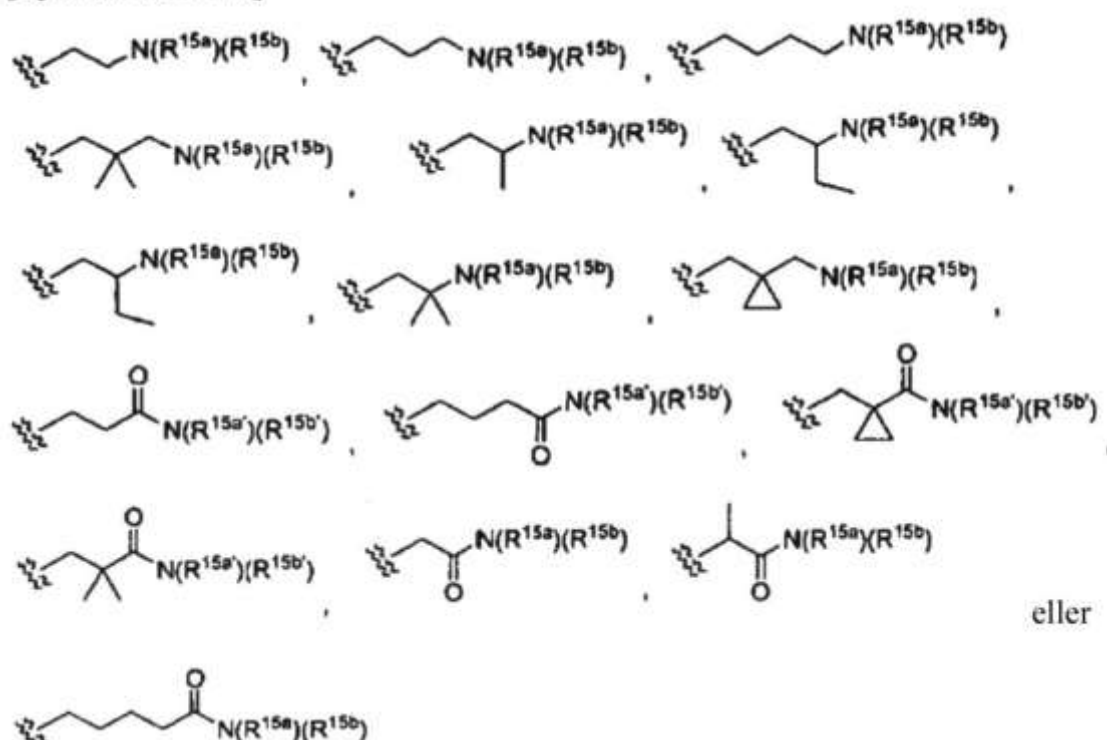
15 bundet danner en substituert eller usubstituert cykloalkanring, en substituert eller usubstituert cykloalkenring, eller en substituert eller usubstituert ikke-aromatisk heterocyklisk ring; t' er et helt tall fra 1 til 4; og $R^{15a'}$ og $R^{15b'}$ er hver uavhengig av hverandre et hydrogenatom, cyano, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert alkenyl, substituert eller usubstituert alkynyl, substituert eller usubstituert

20 karbamoyl, substituert eller usubstituert sulfamoyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert sulfonyl eller substituert sulfinyl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

18. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13, og 17, hvor R^c er en gruppe

25 med formel:

[Kjemisk formel 5]



hvor $R^{15a'}$, R^{15b} , $R^{15a'}$ og $R^{15b'}$ er som definert i krav 17, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

19. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 18, hvor n er 1, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

20. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 19, hvor R^{4a} og R^{4b} begge er hydrogenatomer, eller R^{4a} og R^{4b} bundet til det samme karbonatom er tatt sammen for å danne okso, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

21. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 20, hvor n er 1, og R^{4a} og R^{4b} begge er hydrogenatomer, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

22. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 21, hvor R^2 er substituert eller usubstituert cykloalkyl, substituert eller usubstituert aryl, eller substituert eller usubstituert heteroaryl, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

23. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 22, hvor R^2 er cykloalkyl eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe C (substituentgruppe C: halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyløksy, alkenyløksy, alkynyløksy, cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkynyl og alkylsilylalkynyl), aryl

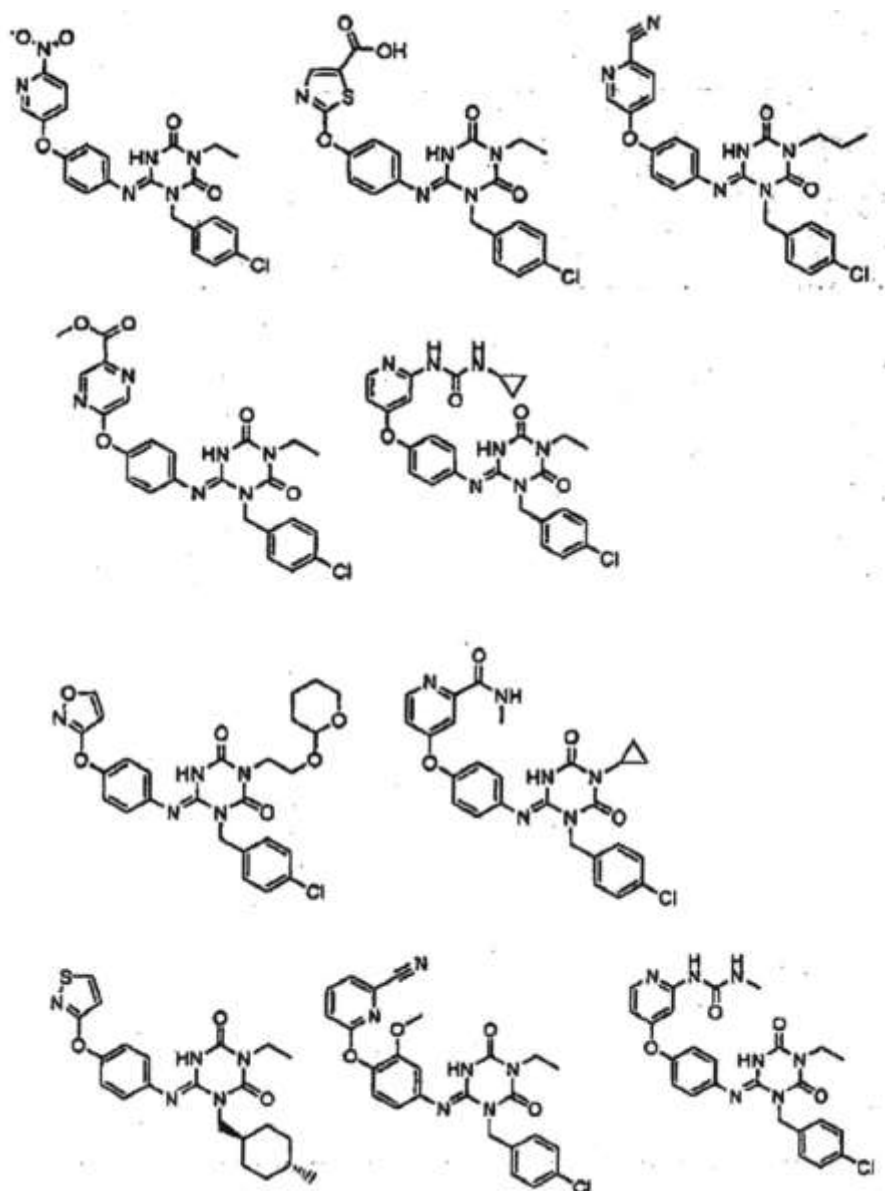
eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe C, eller heteroaryl eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra substituentgruppe C, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

- 5 **24.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 23, hvor -X- er -N(R⁵)-, og R⁵ er som definert i krav 1, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

25. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 24, hvor -X- er -NH-, eller dens farmasøytisk akseptable salt eller et solvat derav.

10

26. Forbindelse ifølge krav 1, s:



eller dens farmasøytisk akseptable salt, eller et solvat derav.

27. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 26, eller dens farmasøytisk akseptable salt, eller et solvat derav.

28. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 27, hvor forbindelsen har en P2X₃-
5 og/eller P2X_{2/3}-reseptorantagonistisk effekt.

29. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 26, eller dens farmasøytisk akseptable salt, eller et solvat derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller forebyggelse av en sykdom relatert til P2X₃- og/eller P2X_{2/3}-reseptor.

10

