



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3153511 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.15
(86)	European Application Nr.	15803484.3
(86)	European Filing Date	2015.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.12
(30)	Priority	2014.06.06, JP, 2014118046
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku Tokyo 103-8411, Japan
(72)	Inventor	TAKAHASHI, Taisuke, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan KOIKE, Takanori, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan NEGORO, Kenji, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan TANAKA, Hiroaki, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan MAEDA, Jun, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan YOKOYAMA, Kazuhiro, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan TAKAMATSU, Hajime, c/o Astellas Pharma Inc. 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	2-ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVE FOR USE IN THE PREVENTION OR TREATMENT OF BLADDER/URINARY TRACT DISEASES
------	-------	--

(56) References

Cited:

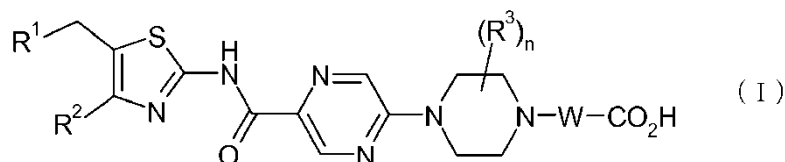
EP-A1- 1 452 525
JP-A- 2006 505 517
JP-A- 2006 219 480
EP-A1- 2 206 707
WO-A2-2004/012684
JP-A- 2003 516 391
WO-A1-2014/133056
JP-A- 2001 278 872
WO-A1-2005/007651
JP-A- 2013 532 692

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) eller et salt derav:

[Chem. 9]



(hvor

R^1 er $-N(-R^{11})(-R^{12})$ eller cyklisk amin som kan være substituert med 1 til 5 substituerter valgt fra gruppen bestående av Gruppe G og okso,

R^{11} er C_{1-6} alkyl,

R^{12} er C_{1-6} alkyl som kan være substituert med 1 til 5 substituerter valgt fra substituerter (b) til (o) i gruppen G eller C_{3-8} cykloalkyl som kan være substituert med 1 til 5 substituerter valgt fra gruppen G,

R^2 er aryl, en monocyklisk heteroaromatisk ring eller en bicyklisk heteroaromatisk ring, som hver kan være substituert med 1 til 5 substituerter valgt fra gruppen G,

R^{3i} gruppene er like eller forskjellig fra hver andre og er hver C_{1-6} alkyl,

W er C_{1-6} alkylen og

n er et helt tall på fra 0 til 4), hvor gruppen G er gruppen bestående av:

(a) C_{1-6} alkyl som kan være substituert med minst én gruppe valgt fra gruppen bestående av -OH, -O-(C_{1-6} alkyl), -CN, -SO₂-(C_{1-6} alkyl) og halogen,

(b) -OH,

(c) -O-(C_{1-6} alkyl som kan være substituert med minst én gruppe valgt fra gruppen bestående av -OH, -O-(C_{1-6} alkyl), -CN, -SO₂-(C_{1-6} alkyl) og halogen),

(d) C_{3-8} cykloalkyl,

(e) -O-(C_{3-8} cykloalkyl),

(f) halogen,

(g) -CN,

(h) -SO₂-(C₁₋₆ alkyl),

(i) -CO₂-(C₁₋₆ alkyl) og -COOH,

(j) -CO-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -CO-NH(C₁₋₆ alkyl) og -CONH₂,

(k) -CO-(C₁₋₆ alkyl),

(l) -SO₂-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -SO₂-NH(C₁₋₆ alkyl) og -SO₂NH₂,

(m) -N(C₁₋₆ alkyl)₂, -NH(C₁₋₆ alkyl) og -NH₂,

(n) mettet heteroring og

(o) -O-mettet heteroring.

2. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1, hvor

R¹ er

i. cyklisk amin som kan være substitueret med 1 til 5 substituenten valgt fra gruppen bestående av Gruppe G og okso, eller

ii. -N(-R¹¹)(-R¹²),

R¹¹ er C₁₋₆ alkyl og

R¹² er C₁₋₆ alkyl som kan være substitueret med 1 til 3 substituenten valgt fra substituentene beskrevet i (b) til (g) og (n) av Gruppe G,

R² er

i. fenyl som kan være substitueret med 1 til 5 substituenten valgt fra Gruppe G,

ii. tienyl som kan være substitueret med 1 til 3 substituenten valgt fra Gruppe G,

iii. pyridyl som kan være substitueret med 1 til 3 substituenten valgt fra Gruppe G, eller

iv. benzotienyl som kan være substitueret med 1 til 5 substituenten valgt fra Gruppe G.

3. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 2, hvor

R¹ er

i. pyrrolidin-1-yl eller piperidin-1-yl, hvor pyrrolidin-1-yl og piperidin-1-yl hver er substitueret med 1 til 2 substituenten valgt fra gruppen bestående af C₁₋₆ alkyl og halogen-C₁₋₆ alkyl, eller

ii. -N(-R¹¹)(-R¹²),

R¹¹ er C₁₋₆ alkyl og

R¹² er C₁₋₆ alkyl som kan være substitueret med én gruppe valgt fra gruppen bestående af C₃₋₈ cykloalkyl og -O-(C₁₋₆ alkyl),

R² er

i. fenyl som kan være substitueret med 1 til 3 grupper valgt fra gruppen bestående af C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), -O-(halogen-C₁₋₆ alkyl), halogen, C₃₋₈ cykloalkyl og -CN,

ii. tienyl som kan være substitueret med 1 til 3 grupper valgt fra gruppen bestående af C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), C₃₋₈ cykloalkyl og halogen,

iii. pyridyl som kan være substitueret med 1 til 3 grupper valgt fra gruppen bestående af C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), C₃₋₈ cykloalkyl og halogen, eller

iv. benzotienyl,

W er C₁₋₃ alkylen og

n er 0 eller 1.

4. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 3, hvor

R² er

(a) fenyl di-substitueret med trifluormetyl og fluor,

(b) tienyl mono-substitueret med trifluormetyl eller klor, eller

(c) pyridyl di-substitueret med trifluormetyl og metoksy og

W er metylen eller etylen.

5. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 3, hvor

R¹ er pyrrolidin-1-yl eller piperidin-1-yl, hvor pyrrolidin-1-yl og piperidin-1-yl hver er substitueret med 1 til 2 substituer valgt fra gruppen bestående af C₁₋₆ alkyl og halogen-C₁₋₆ alkyl og

R² er

i. tienyl som kan være substitueret med 1 eller 2 substituer valgt fra gruppen bestående af halogen-C₁₋₆ alkyl og halogen, eller

ii. fenyl som kan være substitueret med 1 eller 2 substituer valgt fra gruppen bestående af halogen-C₁₋₆ alkyl og halogen og

W er metylen eller etylen.

6. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 1, hvor forbindelsen er en forbindelse valgt fra gruppen bestående af:

3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-klortiofen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl]karbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propansyre,

3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]propansyre,

[(3R)-4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]eddiksyre,

3-(4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propansyre,

3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-klortiofen-2-yl)-5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl]karbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propansyre,

3-[(3R)-3-metyl-4-{5-[(5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(trifluormetyl)tiofen-2-yl]-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propansyre,

3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimetylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propansyre og

3-{(2R)-4-[5-({5-[(diethylamino)metyl]-4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}karbamoyl)pyrazin-2-yl]-2-metyl piperazin-1-yl}propansyre.

7. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-klortiofen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl]karbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metyl piperazin-1-yl]propansyre.

8. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-metyl piperazin-1-yl]propansyre.

9. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
[(3R)-4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-metyl piperazin-1-yl]eddiksyre.

10. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-(4-{5-[(4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propansyre.

11. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-klortiofen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-tiazol-2-yl]karbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metyl piperazin-1-yl]propansyre.

12. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-[(3R)-3-metyl-4-{5-[(5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(trifluormetyl)tiofen-2-yl]-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propansyre.

13. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimetylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl)karbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propansyre.

14. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6, hvor forbindelsen er
3-{(2R)-4-[5-({5-[(diethylamino)metyl]-4-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}karbamoyl)pyrazin-2-yl]-2-metyl piperazin-1-yl}propansyre.

15. Farmasøytisk preparat omfattende forbindelsen eller et salt derav ifølge krav 6 og et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.

16. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6 for anvendelse i forhindring eller behandling av blære/urinveis sykdommer forbundet med blære sammentrekninger via en muskarinisk M_3 reseptor.

17. Forbindelse eller et salt derav ifølge krav 6 for anvendelse ifølge krav 16, hvor blære/urinveissykdommer er forbundet med uttømmingsdysfunksjon eller urinlagringsdysfunksjon i underaktiv blære, hypotonisk blære, acontraktile blære, detrusor underaktivitet eller nevrogen blære.