



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3248964 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/56 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.17
(86)	European Application Nr.	16704680.4
(86)	European Filing Date	2016.01.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.29
(30)	Priority	2015.01.22, ES, 201530085
(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	PALOBIOFARMA S.L., Tecnocampus Mataró, 2 Avenida Ernest Lluch, 32 - planta 2, oficina 7, 08302 Mataró, Barcelona, Spania
(72)	Inventor	CASTRO-PALOMINO LÁRIA, Julio, c/o PALOBIOFARMA S.L.Tecnocampus Mataró2 Avenida Ernest LLuch 32 - Planta 2 oficina 7, 08302 Mataro Barcelona, Spania CAMACHO GÓMEZ, Juan, c/o PALOBIOFARMA S.L.Tecnocampus Mataró2 Avenida Ernest LLuch 32 - Planta 2 oficina 7, 08302 Mataro Barcelona, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	THIAZOLE MODULATORS OF A3 ADENOSINE RECEPTORS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2008/124000 INAMDAR GAJANAN S ET AL: "New insight into adenosine receptors selectivity derived from a novel series of [5-substituted-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl] benzamides and furamides", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 63, 22 March 2013 (2013-03-22), pages 924-934, XP029234025, ISSN: 0223-5234, DOI:
------	-------------------	--

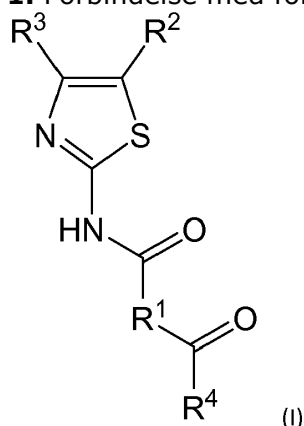
10.1016/J.EJMECH.2013.03.020

MUIJLWIJK-KOEZEN VAN J E ET AL: "Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel class of Adenosine Receptor Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 44, no. 5, 1 March 2001 (2001-03-01), pages 749-762, XP002318825, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0003945

BORGHINI ET AL: "QSAR study on thiazole and thiadiazole analogues as antagonists for the adenosine A1 and A3 receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 13, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 5330-5337, XP005021037, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2005.05.041

BHATTACHARYA P ET AL: "Exploring QSAR of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists using FA and GFA techniques", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 13, no. 4, 15 February 2005 (2005-02-15), pages 1159-1165, XP004776019, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2004.11.022

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav**1. Forbindelse med formel (I)**

5 hvori:

- R¹ representerer en fem- eller seksleddet aryl- eller heteroarylgruppe eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen atom, lineært eller forgrenet C₁-C₆-alkyl, C₃-C₁₂-sykloalkyl, hydroksyl, lineært eller forgrenet C₁-C₆-alkoksy og cyanogruppe,

10 - R² er valgt fra gruppen bestående av halogenatom og cyanogruppe,

- R³ representerer en fem- eller seksleddet aryl- eller heteroarylgruppe eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogenatom, cyanogruppe, C₃-C₁₂-sykloalkyl, hydroksyl, lineært eller forgrenet C₁-C₆-alkoksy, eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer, C₁-C₆-alkyltio, amino, mono- eller dialkylamino, C₁-C₆-alkoksyalkyl, hydroksykarbonyl og C₂-C₆-alkoksykarbonyl, og

- R⁴ uavhengig representerer:

a) en hydroksylgruppe,

b) -N(R⁵)(R⁶)-gruppe, hvori:

20 i) R⁵ og R⁶ uavhengig representerer en C₃-C₁₂-sykloalkylgruppe eller lineært eller forgrenet C₃-C₄-alkyl, substituert med en karboksylgruppe (-COOH); eller

ii) R⁵ og R⁶ sammen med nitrogenomet til hvilket de er bundet danner en fem- eller seksleddet mettet syklus eventuelt omfattende et heteroatom valgt fra N og O, som er substituert med en karboksylgruppe (-COOH).

25 og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R³ representerer en fenylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer eller med en C₁-C₆-alkoksygruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori R^1 er valgt fra en gruppe bestående av fenylgruppe og tienylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer.

5

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvori R^2 representerer en cyanogruppe.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvori R^4 representerer en hydroksylgruppe.

10

6. Forbindelse ifølge krav 4, hvori R^4 representerer en $-N(R^5)(R^6)$ -gruppe ifølge det som er definert i krav 1.

15

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner en fem- eller seksleddet mettet syklus substituert med en karboksylgruppe ($-\text{COOH}$).

20

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 representerer en fenylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer, R^2 representerer en cyanogruppe, R^3 representerer en fenylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer eller med en metoksygruppe, og R^4 representerer en hydroksylgruppe.

25

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 representerer en tienylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer, R^2 representerer en cyanogruppe, R^3 representerer en fenylgruppe eventuelt substituert med ett, to eller tre halogenatomer eller med en metoksygruppe, og R^4 representerer en hydroksylgruppe.

30

10. Forbindelse ifølge krav 1 som er én av:

3-[5-cyano-4-(3,4-dimetoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzoesyre

4-[5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzoesyre

4-(5-cyano-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)benzoesyre

3-(5-cyano-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)benzoesyre

6-(5-cyano-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)pyridin-2-karboksylsyre

35

3-(5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)benzoesyre

2-[5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzoesyre

5-(5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre

- 6-[5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]pyridin-2-karboksylsyre
 3-{5-cyano-4-[4-(trifluormetoksy)fenyl]thiazol-2-ylkarbamoyl}benzosyre
 5-{5-cyano-4-[4-(trifluormetoksy)fenyl]thiazol-2-ylkarbamoyl}tiofen-2-karboksylsyre
- 5 3-[5-cyano-4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzosyre
 5-(5-cyano-4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-[5-cyano-4-(3-fluorfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]tiofen-2-karboksylsyre
 5-(5-cyano-4-(2-fluorfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 3-[5-cyano-4-(pyridin-4-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzosyre
- 10 3-[5-cyano-4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzosyre
 3-[5-cyano-4-(6-methylpyridin-2-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl]benzosyre
 5-(5-cyano-4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-(5-cyano-4-(3-cyanofenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-(5-cyano-4-(4-cyanofenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
- 15 5-(5-cyano-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-(5-cyano-4-(6-metoksy-pyridin-3-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-((5-cyano-4-(furan-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
- 20 5-((4-(4-klortiofen-2-yl)-5-cyanotiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 5-((5'-cyano-[2,4'-bitiazol]-2'-yl)karbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 3-((5'-cyano-[2,4'-bitiazol]-2'-yl)karbamoyl)benzosyre
 4-((5'-cyano-[2,4'-bitiazol]-2'-yl)karbamoyl)benzosyre
 4-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
- 25 3-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
 3-((5-cyano-4-(furan-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
 4-((5-cyano-4-(furan-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
 3-((4-(4-klortiofen-2-yl)-5-cyanotiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
 4-((4-(4-klortiofen-2-yl)-5-cyanotiazol-2-yl)karbamoyl)benzosyre
- 30 5-((5-cyano-4-(3-metoksyfenyl)thiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 3-(5-cyano-4-(6-metoksy-pyridin-3-yl)thiazol-2-ylkarbamoyl)benzosyre
 5-(5-klor-4-fenylthiazole-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 3-(5-klor-4-fenylthiazole-2-ylkarbamoyl)benzosyre
 5-(5-brom-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
- 35 5-(5-fluor-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre
 3-(5-brom-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)benzosyre
 3-(5-fluor-4-fenylthiazol-2-ylkarbamoyl)benzosyre

5-(5-klor-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl)tiofen-2-karboksylsyre

5-[5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-ylkarbamoyl]-1H-pyrazol-3-karboksylsyre

5 1-(3-{[5-cyano-4-(4-metoksyfenyl)thiazol-2-yl]karbamoyl}benzoyl)piperidin-4-karboksylsyre

1-{4-[(5-cyano-4-fenyl-thiazol-2-yl)karbamoyl]benzoyl}piperidin-4-karboksylsyre

1-{3-[(5-cyano-4-fenyl-thiazol-2-yl)karbamoyl]benzoyl}piperidin-4-karboksylsyre

1-(5-((5-cyano-4-fenylthiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karbonyl)piperidin-4-karboksylsyre

10 1-(4-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzoyl)piperidin-4-karboksylsyre

1-(5-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)tiofen-2-karbonyl)piperidin-4-karboksylsyre

15 1-(3-((5-cyano-4-(tiofen-2-yl)thiazol-2-yl)karbamoyl)benzoyl)piperidin-4-karboksylsyre.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer.

20

12. Forbindelse ifølge krav 1 til 10 for anvendelse i behandling av en sykdom eller patologisk tilstand, egnet til ved modulering å forbedre adenosin A₃-reseptoren valgt fra gruppen bestående av Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, aterosklerose, astma, kreft, akutt nyresvikt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, kolitt, irritabel tarmsyndrom, glaukom, tørre øyne- syndrom og uveitt.

25

13. Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og et terapeutisk middel anvendt for behandling av en sykdom valgt fra gruppen bestående av nevrologiske lidelser, kardiovaskulær sykdommer, respiratoriske sykdommer, nyresykdommer, kreft, autoimmune sykdommer, sykdommer i det gastrointestinale system og ftalmologiske sykdommer eller tilstander.

30

14. Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og et terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av montelukast, bicalutamid, flutamid, tofacitinib og et diuretisk middel valgt fra hydroklortiazid og

35

lubiproston for behandling av sykdom valgt fra glaukom, astma, prostatakraft, revmatoid artritt, akutt nyresvikt og irritabel tarmsyndrom.