



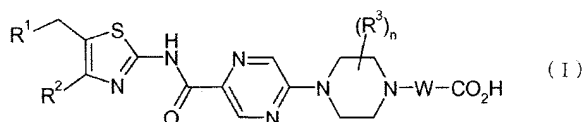
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39950 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/497; A61P 13/02; C07D 417/14; A61P 43/00; A61P 13/10**
- (43) Date de publication : **30.08.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **39950**
- (22) Date de Dépôt : **05.06.2015**
- (30) Données de Priorité : **06.06.2014 JP 2014118046**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/JP2015/066321 05.06.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15803484.3□□
- (71) Demandeur(s) : **Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku Tokyo 103-8411 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **TANAKA, Hiroaki ; TAKAHASHI, Taisuke ; KOIKE, Takanori ; NEGORO, Kenji ; MAEDA, Jun ; YOKOYAMA, Kazuhiro ; TAKAMATSU, Hajime**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉ DE 2-ACYLAMINOTHIAZOLE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES DES VOIES URINAIRES ET DE LA VESSIE**
- (57) Abrégé : Le problème abordé par la présente invention est de pourvoir à un composé utile à titre de principe actif dans une composition pharmacologique destinée à traiter les symptômes du stockage urinaire, la dysurie, les maladies des voies urinaires inférieures, et autres. Les inventeurs ont perfectionné la présente invention après avoir découvert que des dérivés de thiazole substitués en position 2 par un pyrazinylcarbonylamino sont d'exceptionnels modulateurs allostériques positifs aux récepteurs muscariniques M3 et devraient pouvoir servir d'agents pour prévenir ou traiter les maladies de la vessie urinaire et des voies urinaires impliquant la contraction de la vessie médiée par les récepteurs muscariniques M3. Les dérivés de 2-acylaminothiazole ou leurs sels selon la présente invention devraient pouvoir servir d'agents pour prévenir ou traiter les maladies de la vessie urinaire et des voies urinaires impliquant la contraction de la vessie médiée par les récepteurs muscariniques M3, par exemple, une vessie hypoactive et autre.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) ou sel de celui-ci :

[Produit chimique 9]



5

(où :

R^1 est $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ou un amino cyclique qui peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe constitué du groupe G et de l'oxo,

R^{11} est un alkyle en C_{1-6} ,

10

R^{12} est un alkyle en C_{1-6} qui peut être substitué par 1 à 5 substituants sélectionnés parmi les substituants (b) à (o) du groupe G ou un cycloalkyle en C_{3-8} qui peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe G,

R^2 est un groupe aryle, un noyau hétéro aromatique monocyclique ou un noyau hétéro aromatique bicyclique, dont chacun peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe G,

15

les R^3 sont identiques ou différents l'un de l'autre et sont chacun un alkyle en C_{1-6} ,

W est un alkylène en C_{1-6} et

n est un entier de 0 à 4), dans lequel le groupe G est le groupe constitué des suivants :

20

(a) un alkyle en C_{1-6} qui peut être substitué par au moins un groupe choisi dans le groupe de -OH, -O-(alkyle en C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alkyle en C_{1-6}) et d'un halogène,

(b) -OH,

(c) -O-(alkyle en C_{1-6} qui peut être substitué par au moins un groupe choisi dans le groupe constitué de -OH, -O-(alkyle en C_{1-6}), -CN, -SO₂-(alkyle en C_{1-6}) et d'un halogène),

25

(d) un cycloalkyle en C_{3-8} ,

(e) -O-(cycloalkyle en C_{3-8}),

(f) un halogène,

(g) -CN,

(h) -SO₂-(alkyle en C_{1-6}),

30

(i) -CO₂-(alkyle en C_{1-6}) et -COOH,

(j) -CO-N(alkyle en C_{1-6})₂, -CO-NH(alkyle en C_{1-6}) et -CONH₂,

- (k) -CO-(alkyle en C₁₋₆),
(l) -SO₂-N(alkyle en C₁₋₆)₂, -SO₂-NH(alkyle en C₁₋₆) et -SO₂NH₂,
(m) -N(alkyle en C₁₋₆)₂, -NH(alkyle en C₁₋₆) et -NH₂,
(n) un noyau hétéro saturé et
5 (o) un noyau hétéro -O-saturé.
2. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel :
- R¹ est :
- 10 i. un amino cyclique qui peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe constitué du groupe G et de l'oxo ou
ii. -N(-R¹¹)(-R¹²),
R¹¹ est un alkyle en C₁₋₆ et
R¹² est un alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi
les substituants décrits dans (b) à (g) et (n) du groupe G,
15 R² est :
- i. un phényle qui peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe G,
ii. un thiényle qui peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis dans le groupe G,
20 iii. un pyridyle qui peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis dans le groupe G ou
iv. un benzothiényle qui peut être substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe G.
- 25 3. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 2, dans lequel :
- R¹ est :
- i. le pyrrolidin-1-yl ou le pipéridin-1-yl, dans lesquels le pyrrolidin-1-yl et le pipéridin-1-yl sont chacun substitués par 1 à 2 substituants choisis dans le groupe constitué d'un alkyle en C₁₋₆ et d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆ ou
30 ii. -N(-R¹¹)(-R¹²),
R¹¹ est un alkyle en C₁₋₆ et
R¹² est un alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un groupe choisi dans le groupe constitué d'un cycloalkyle en C₃₋₈ et d'un -O-(alkyle en C₁₋₆),
R² est :
- 35 i. un phényle qui peut être substitué par 1 à 3 groupes choisis dans le groupe constitué d'un alkyle en C₁₋₆, d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆, d'un -O-(alkyle en C₁₋₆), d'un -O-(halogéno-alkyle en C₁₋₆), d'un halogène, d'un cycloalkyle en C₃₋₈ et de -CN,

- 5
10
- ii. un thiényle qui peut être substitué par 1 à 3 groupes choisis dans le groupe constitué d'un alkyle en C₁₋₆, d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆, d'un -O-(alkyle en C₁₋₆), d'un cycloalkyle en C₃₋₈ et d'un halogène,
iii. un pyridyle qui peut être substitué par 1 à 3 groupes choisis dans le groupe constitué d'un alkyle en C₁₋₆, d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆, d'un -O-(alkyle en C₁₋₆), d'un cycloalkyle en C₃₋₈ et d'un halogène, ou
iv. un benzothiényle,
W est un alkylène en C₁₋₃ et
n est 0 ou 1.
- 15
4. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 3, dans lequel R² est :
- (a) un phényle disubstitué par du trifluorométhyle et un fluoro,
(b) un thiényle monosubstitué par du trifluorométhyle ou un chloro ou
(c) un pyridyle disubstitué par du trifluorométhyle et un méthoxy et
W est le méthylène ou l'éthylène.
- 20
5. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 3, dans lequel :
- R¹ est le pyrrolidin-1-yl ou le pipéridin-1-yl, dans lequel le pyrrolidin-1-yl et le pipéridin-1-yl sont chacun substitués par 1 à 2 substituants choisis dans le groupe
constitué d'un alkyle en C₁₋₆ et d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆ et
R² est :
- 25
- i. un thiényle qui peut être substitué par 1 ou 2 substituants choisis dans le groupe constitué d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆ et d'un halogène ou
ii. un phényle qui peut être substitué par 1 ou 2 substituants choisis dans le groupe constitué d'un halogéno-alkyle en C₁₋₆ et d'un halogène et
W est le méthylène ou l'éthylène.
- 30
6. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel le composé est un composé choisi dans le groupe constitué des suivants :
- acide 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-[[[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque,
acide 3-[(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl)-5-[[[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-3-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque,
acide [(3R)-4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl)-5-[[[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-3-méthylpipérazin-1-yl]acétique,
acide 3-(4-(5-[[4-(3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl)-5-[[[(2R)-2-méthylpyrrolidin-
- 35

- 1-yl)méthyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl)pipérazin-1-yl)propanoïque,
acide 3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-[(2R)-2-éthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque,
acide 3-[(3R)-3-méthyl-4-{5-[[{(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-4-[4-(trifluorométhyl)thiophén-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)pipérazin-1-yl]propanoïque,
acide 3-(4-{5-[[{(2R,5R)-2,5-diméthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)pipérazin-1-yl)propanoïque et
acide 3-[(2R)-4-[5-[[5-[[diéthylamino)méthyl]-4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque.
7. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :
- acide 3-[(2S)-4-(5-[[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque.
8. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :
- acide 3-[(3R)-4-[5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]-3-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque.
9. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :
- acide [(3R)-4-[5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]-3-méthylpipérazin-1-yl]acétique.
10. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :
- acide 3-(4-[5-[[4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-[(2R)-2-méthylpyrrolidin-

1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl]pipérazin-1-yl]propanoïque.

11. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :

5 acide 3-[(2R)-4-(5-[[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-[(2R)-2-éthylpyrrolidin-1-yl]méthyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl)-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque.

12. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :

10 acide 3-[(3R)-3-méthyl-4-{5-[[{(2R)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]méthyl}-4-[4-(trifluorométhyl)thiophén-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]pipérazin-1-yl]propanoïque.

13. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :

15 acide 3-(4-{5-[[{(2R,5R)-2,5-diméthylpyrrolidin-1-yl]méthyl}-4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]pipérazin-1-yl]propanoïque.

20 14. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel le composé est le suivant :

acide 3-[(2R)-4-{5-[[diéthylamino]méthyl]-4-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl]-2-méthylpipérazin-1-yl]propanoïque.

25

15. Composition pharmaceutique comprenant le composé ou un sel de celui-ci selon la revendication 6 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

30 16. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6 pour utilisation dans la prévention ou le traitement de maladies de la vessie et des voies urinaires associées à des contractions de la vessie via un récepteur muscarinique M₃.

17. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 6 pour utilisation selon la revendication 16, dans lequel la maladie de la vessie et des voies urinaires est associée à un dysfonctionnement de la miction ou à un dysfonctionnement du stockage d'urine dans le cadre d'une vessie sous-active, d'une vessie hypotonique, d'une vessie acontractile, d'une sous-activité du détrusor ou d'une vessie neurogénique.