

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018123779, 16.12.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.12.2015 GB 1522267.2

(43) Дата публикации заявки: 17.01.2020 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.07.2018(86) Заявка РСТ:  
GB 2016/053971 (16.12.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/103614 (22.06.2017)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"

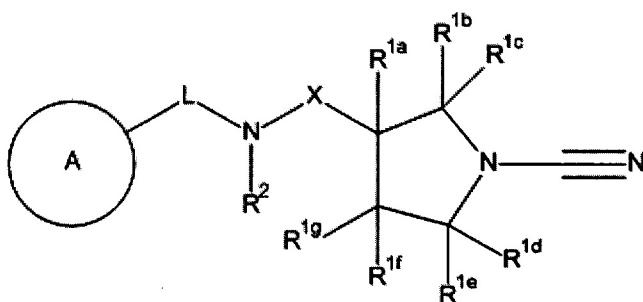
(71) Заявитель(и):

**МИШН ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД**  
(GB)

(72) Автор(ы):

**КЕМП Марк Иэн (GB),**  
**СТОКЛИ Мартин Ли (GB),**  
**МЭДИН Эндрю (GB)**(54) **Новые соединения**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$  независимо представляет собой водород или возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкил, или  $R^{1b}$  связан с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием возможно замещенного циклоалкильного кольца, или  $R^{1e}$  связан с  $R^{1d}$  или  $R^{1f}$  с образованием возможно замещенного циклоалкильного кольца;

каждый из  $R^{1a}$  и  $R^{1g}$  независимо представляет собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкил или возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси,

или  $R^{1a}$  и  $R^{1g}$  вместе образуют возможно замещенное циклоалкильное кольцо, или  $R^{1a}$  связан с  $R^{1b}$  с образованием возможно замещенного циклоалкильного кольца, или  $R^{1g}$  связан с  $R^{1f}$  с образованием возможно замещенного циклоалкильного кольца;

$R^{1f}$  представляет собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкил, возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси, или  $R^{1f}$  связан с  $R^{1g}$  или  $R^{1e}$  с образованием возможно замещенного циклоалкильного кольца, или  $R$  вместе с  $R^2$  образует возможно дополнительно замещенное гетероциклическое кольцо;

$R^2$  представляет собой водород, возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкил, или  $R^2$  вместе с  $R^{1f}$  образуют возможно дополнительно замещенное гетероциклическое кольцо;

$X$  представляет собой  $C(R^3)(R^4)$ , где каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород, циано, возможно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкил, 5 или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо, или  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют 3-6-членное гетероалкильное или циклоалкильное кольцо;

$L$  представляет собой ковалентную связь,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-CONR^5-$ ,  $-SO_2NR^5-$ ,  $-C(O)-C_1-C_6$ алкилен,  $-C(O)-C_2-C_6$ алкенилен,  $C_1-C_6$ алкилен- $C(O)-$ ,  $C_2-C_6$ алкенилен- $C(O)-$ ,  $-C_1-C_6$ алкилен- $NR^5CO-$ ,  $-C_1-C_6$ алкилен- $CONR^5-$ , возможно замещенный  $C_1-C_6$ алкилен или возможно замещенный  $-C_2-C_6$ алкенилен;

$A$  представляет собой замещенное моноциклическое гетероарильное или арильное кольцо или возможно замещенное бициклическое гетероарильное или арильное кольцо;

$R^5$  представляет собой водород или возможно замещенный  $C_1-C_6$ алкил.

2. Соединение по п. 1, где кольцо  $A$  представляет собой 5-10-членное кольцо, выбранное из оксазолила, изоксазолила, пиразолила, тиазолила, пиридинила, хинолинила, бензотиазолила, изохинолинила, пиримидинила, фенила, бензоморфолинила, индазолила, имидазопиридинила, хиназолинила, пиразолопиридинила, бензимидазолила, имидазолила и оксадиазолила.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, где кольцо  $A$  замещено одной или более чем одной группой  $-Q^1-(R^6)_n$ , где в каждом случае группы  $-Q^1-(R^6)_n$  являются одинаковым или различными, где:

$n$  представляет собой 0 или 1;

$Q^1$  представляет собой галоген, циано, оксо, нитро,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $-NR^7COR^8$ ,  $-NR^7CONR^8R^9$ ,  $-COR^7$ ,  $-C(O)OR^7$ ,  $-SO_2R^7$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^7SO_2R^8$ ,  $NR^7SO_2NR^8R^9$ ,  $-NR^7C(O)OR^8$ , возможно замещенный  $-C_1-C_6$ алкил, возможно замещенный  $-C_1-C_6$ алкокси, возможно замещенный  $-C_2-C_6$ алкенил, возможно замещенный  $-C_2-C_6$ алкинил, ковалентную связь, атом кислорода, атом серы,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-CONR^7-$ ,  $-NR^7-$ ,  $-NR^7CO-$ ,  $-NR^7CONR^8-$ ,  $-SO_2NR^7-$ ,  $-NR^7SO_2-$ ,  $-NR^7SO_2NR^8-$ ,  $-NR^7C(O)O-$ ,  $-NR^7C(O)OR^8-$ , возможно замещенный  $C_1-C_6$ алкилен или возможно замещенный  $-C_2-C_6$ алкенилен;

$R^6$  представляет собой возможно замещенное 3-10-членное кольцо;

каждый из  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, возможно замещенный

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен.

4. Соединение по п. 3, где R<sup>6</sup> представляет собой 3-10-членное гетероциклическое, циклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из фенила, тиазолила, пиридинила, пирролидинила, пиразолила, изоиндолила, изоксазолила и циклопропила.

5. Соединение по п. 3 или 4, где R<sup>6</sup> замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -COR<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, возможно замещенного -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, возможно замещенного -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, групп -Q<sup>2</sup>-R<sup>10</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Q<sup>2</sup>-COR<sup>10</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, Q<sup>2</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Q<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -Q<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> и -Q<sup>2</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

Q<sup>2</sup> представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, атом серы, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен или возможно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилен; и

каждый из R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, возможно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, возможно замещенный гетероцикл, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный арил или возможно замещенный циклоалкил.

6. Соединение по п. 5, где R<sup>6</sup> замещен галогеном, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, где указанные алкил и алкокси возможно замещены одним или более фтором.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R<sup>2</sup> представляет собой водород или метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилена независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF<sub>5</sub>.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где каждый из R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>1f</sup> и R<sup>1g</sup> представляет собой водород.

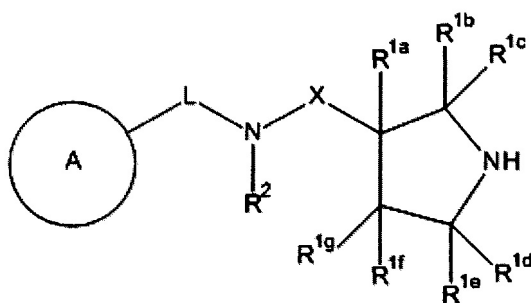
10. Соединение формулы (I) по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

- 3-((хинолин-2-иламино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-((изохинолин-1-иламино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((3-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((4-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((5-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((6-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- (R)-3-(((5-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- (S)-3-(((5-фенилтиазол-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((6-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- (R)-3-(((7-(1H-пиразол-4-ил)хиназолин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,
- 3-(((4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,

3-(((4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 3-(((1-цианопирролидин-3-ил)метил)амино)изохинолин-6-карбонитрила,  
 3-(((1-цианопирролидин-3-ил)метил)амино)-N-метилизохинолин-6-карбоксамида,  
 3-(((2-(изоиндолин-2-ил)пиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 (S)-3-(((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-2-фенилоксазол-5-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-фенилизоксазол-5-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-(пиридин-4-ил)бензамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(о-толил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-2-фенилтиазол-4-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-(пирролидин-1-ил)пиколинамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,  
 1-бензил-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-(N-фенилсульфамоил)бензамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида,  
 (E)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(2-фтор-4-метоксифенил)акриламида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-(4-фторфенил)никотинамида,  
 (S)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамида,  
 (R)-6-хлор-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамида,  
 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-N-метилацетамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-фенилоксазол-2-карбоксамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида,  
 1-бензил-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамида,  
 1-(3-хлорфенил)-3-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)мочевины,  
 1-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(2-фтор-5-метилфенил)мочевины,  
 1-(3-бензилфенил)-3-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)мочевины,  
 1-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(2,4-дихлорфенил)мочевины,  
 1-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевины,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-N-метил-3-(2-метилтиазол-4-ил)бензолсульфонамида,  
 N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-N-метил-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензолсульфонамида,  
 3-(1-((6-(5-метилизоксазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 3-(1-((6-(1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 3-(1-(изохинолин-3-иламино)этил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 3-((1-(1-цианопирролидин-3-ил)этил)амино)изохинолин-6-карбонитрила,  
 3-((бензо[d]тиазол-2-иламино)(циано)метил)пирролидин-1-карбонитрила,  
 2-((1-(1-цианопирролидин-3-ил)этил)амино)бензо[d]тиазол-6-карбонитрила,  
 (3aR,6aS)-4-оксо-5-(5-фенилтиазол-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбонитрила,  
 (R)-3-(3-хлорфенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)изоксазол-5-карбоксамида,

(R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)изохинолин-3-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-фенилизоксазол-3-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-фенилпиколинамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-фенилпиколинамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-5-фенилтиазол-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-4-фенилтиазол-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-2-фенил-1H-имидазол-5-карбоксамида,  
 (R)-7-хлор-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида,  
 (R)-3-(2-хлорфенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)изоксазол-5-карбоксамида,  
 (R)-3-(4-хлорфенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)изоксазол-5-карбоксамида,  
 (R)-5-(3-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида,  
 (S)-5-(3-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-1-(3-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-1-(4-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(2-метоксифенил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-6-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-7-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида,  
 (R)-1-бензил-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-1H-имидазол-4-карбоксамида,  
 или его фармацевтически приемлемые соли.

11. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1, включающий стадии приведения во взаимодействие амина формулы (V) с бромцианом:



(IV),

где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$ ,  $R^{1g}$ ,  $R^2$ , кольцо A, L и X такие, как определено в п. 1.

12. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения в лечении состояния, связанного

с митохондриальной дисфункцией.

13. Соединение для применения по п. 12, где состояние, связанное с митохондриальной дисфункцией, представляет собой расстройство центральной нервной системы.

14. Соединение по любому из пп. 1-10 для применения в лечении рака.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

RU 2018123779 A

RU 2018123779 A