

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

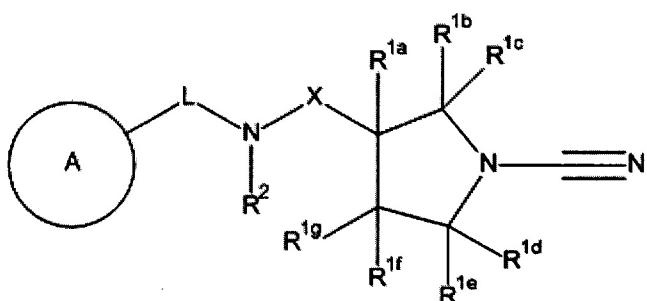
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.07.2018(86) Заявка РСТ:
GB 2016/053971 (16.12.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/103614 (22.06.2017)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"(71) Заявитель(и):
МИШН ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД
(GB)(72) Автор(ы):
КЕМП Марк Иэн (GB),
СТОКЛИ Мартин Ли (GB),
МЭДИН Эндрю (GB)

A

(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 C₁-C₆алкил, 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, амино, возможно замещенный C₁-C₆алкил или возможно замещенный C₁-C₆алкокси,

R U 2 0 1 8 1 2 3 7 7 9 A

2 0 1 8 1 2 3 7 7 9

R U

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, амино, 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, пиrimидинила, фенила, бензоморфолинила, индазолила, имидазопиридинила, хиназолинила, пиразолопиридинила, бензимидазолила, имидазолила и оксадиазолила.

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

n представляет собой 0 или 1;

Q^1 представляет собой галоген, циано, оксо, нитро, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7COR^8$, $-NR^7CONR^8R^9$, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $NR^7SO_2NR^8$, R^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, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONR^7-$, $-NR^7-$, $-NR^7CO-$, $-NR^7CONR^8-$, $-SO_2NR^7-$, $-NR^7SO_2-$, $-NR^7SO_2NR^8-$, $-NR^7C(O)OR^8-$, 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_1 - C_6 алкил или возможно замещенный C_1 - C_6 алкилен.

4. Соединение по п. 3, где R^6 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^6 замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}COR^{11}$, $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}C(O)OR^{11}$, возможно замещенного $-C_1$ - C_6 алкила, возможно замещенного $-C_1$ - C_6 алкокси, возможно замещенного $-C_2$ - C_6 алкенила, возможно замещенного $-C_2$ - C_6 алкинила, групп $-Q^2-R^{10}$, $-Q^2-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $-Q^2-NR^{10}R^{11}$, $-Q^2-COR^{10}$, $-Q^2-NR^{10}COR^{11}$, $-Q^2-NR^{10}C(O)OR^{11}$, $-Q^2-SO_2R^{10}$, $Q^2-CONR^{10}R^{11}$, $-Q^2-CO_2R^{10}$, $-Q^2-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-Q^2-NR^{10}SO_2R^{11}$ и $-Q^2-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$;

Q^2 представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, атом серы, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, возможно замещенный C_1 - C_6 алкилен или возможно замещенный C_2 - C_6 алкенилен; и

каждый из R^{10} , R^{11} , R^{12} независимо представляет собой водород, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный гетероциклик, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный арил или возможно замещенный циклоалкил.

6. Соединение по п. 5, где R^6 замещен галогеном, циано, C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, где указанные алкил и алкокси возможно замещены одним или более фтором.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^2 представляет собой водород или метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкилена, C_2 - C_6 алкенилена независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, амино, нитро и SF_5 .

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} и R^{1g} 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)пиррол идин-1-карбонитрила,

3-(((6-фенилпиридин-2-ил)амино)метил)пиррол идин-1-карбонитрила,

3-(((4-фенилпиридин-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-(1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,

(R)-3-(((7-(1Н-пиразол-4-ил)хиназолин-2-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,

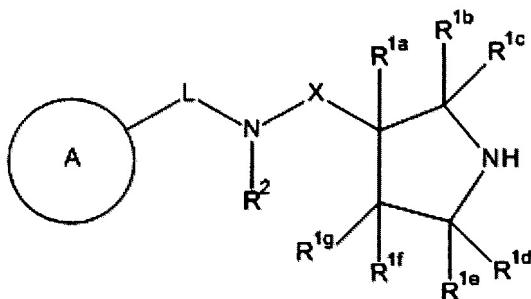
3-(((3-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)пирролидин-1-карбонитрила,

3-(((4-(1,3-диметил-1Н-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)-Н-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)изоксазол-5-карбоксамида,

(R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1Н-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-1Н-пиразол-3-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-2-фенил-1Н-имидазол-5-карбоксамида,
 (R)-7-хлор-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)имидазо[1,2-а]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-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-1-(3-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-1-(4-цианофенил)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(2-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(3-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-6-(1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-7-циклогексимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида,
 (R)-1-бензил-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1Н-имидазол-4-карбоксамида,
 (R)-N-((1-цианопирролидин-3-ил)метил)-1-(циклогексимидазо[1,2-а]пиридин-2-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}, R², 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.