



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019127896, 07.02.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.02.2017 US 62/455,645

(43) Дата публикации заявки: 09.03.2021 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.09.2019(86) Заявка РСТ:
GB 2018/050342 (07.02.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/146468 (16.08.2018)Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 13, стр. 5,
ООО "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

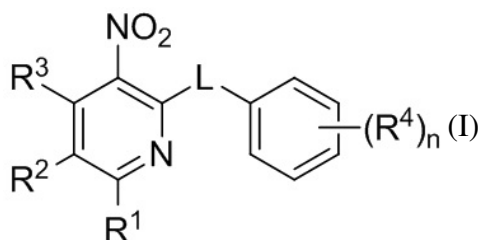
ОБЛИК ТЕРАПЬЮТИКС АБ (SE)

(72) Автор(ы):

**ПЕЛКМАН, Бенджамин (SE),
ОРВАР, Ове (SE),
СТАФФОРД, Уильям (SE),
АНДЕРСОН, Хель (SE)**(54) **СУЛЬФИНИЛПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой -S(O)-;

n представляет собой от 0 до 5;

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, R^{a1} , -CN, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ или $-SR^{m1}$;

каждый $A^{a1}-A^{f1}$ независимо представляет собой одинарную связь, $-N(R^{p1})-$ или $-O-$;

каждый $Q^{a1}-Q^{c1}$ независимо представляет собой $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ или $=N(OR^{o1})$;

каждый R^{a1} и R^{f1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6}

алкинил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из G^{1a} , гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1b} , арила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1c} , или гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1d} ;

каждый R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} и R^{p1} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из G^{1a} , гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1b} , арила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1c} , или гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{1d} ; или

любые из R^{c1} и R^{d1} , R^{g1} и R^{h1} и/или R^{j1} и R^{k1} связаны друг с другом с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-6-членного кольца, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом и которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила или C_{2-3} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогенами и =O;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, R^{a2} , -CN, $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b2}$, $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c2})R^{d2}$, $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e2}$, $-A^{d2}-S(O)_qR^{f2}$, $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g2})R^{h2}$, $-A^{f2}-S(O)_qOR^{i2}$, $-N_3$, $-N(R^{j2})R^{k2}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l2}$ или $-SR^{m2}$;

каждый $Q^{a2} - Q^{c2}$ независимо представляет собой =O, =S, =NRⁿ² или =N(OR^{o2});

каждый $A^{a2} - A^{f2}$ независимо представляет собой одинарную связь, -N(R^{p2})- или -O-;

каждый R^{a2} и R^{f2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из G^{2a} , гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2b} , арила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2c} , или гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2d} ;

каждый R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{e2} , R^{g2} , R^{h2} , R^{i2} , R^{j2} , R^{k2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{n2} , R^{o2} и R^{p2} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из G^{2a} , гетероциклила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2b} , арила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2c} , или гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из G^{2d} ; или

любые из R^{c2} и R^{d2} , R^{g2} и R^{h2} и/или R^{j2} и R^{k2} связаны друг с другом с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-6-членного кольца, которое

необязательно содержит один дополнительный гетероатом и которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила или C₂₋₃ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогенами и =O;

каждый G^{1a}, G^{1b}, G^{1c}, G^{1d}, G^{2a}, G^{2b}, G^{2c} и G^{2d} независимо представляет собой галоген, -CN, -N(R^{a3})R^{b3}, -OR^{c3}, -SR^{d3} или =O;

каждый R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более атомами фтора;

или R^{a3} и R^{b3} связаны друг с другом с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-6-членного кольца, которое необязательно содержит один дополнительный гетероатом и которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из фтора, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или более атомами фтора, и =O; и

каждый p и q независимо представляет собой 1 или 2,

но при условии, что соединение формулы I не представляет собой:

3-нитро-2-(фенилсульфинил)пиридин,

3-нитро-2-(п-толилсульфинил)пиридин,

2-((4-бромфенил)сульфинил)-3-нитропиридин,

2-((3-хлорфенил)сульфинил)-3-нитропиридин или

3-нитро-2-((3-(трифторметил)фенил)сульфинил)пиридин.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, -N(R^{j2})R^{k2}, -OR^{l2} или R^{a2}.

3. Соединение по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что каждый R¹, R² и R³ независимо представляет собой H, галоген, R^{a1}, -N(R^{j1})R^{k1}, -OR^{l1} или -SR^{m1}.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что каждый R^{a2} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил (например, метил), необязательно замещенный одним или более атомами фтора, и каждый R^{j2}, R^{k2} и R^{l2} независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся тем, что n представляет собой 0 или 1.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, характеризующееся тем, что n представляет собой по меньшей мере 1, и одна группа R⁴ присутствует в 4-положении.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, характеризующееся тем, что каждый R⁴ независимо представляет собой галоген.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, характеризующееся тем, что каждый R¹, R² и R³ независимо представляет собой H, галоген, R^{a1}, -N(R^{j1})R^{k1} или -OR^{l1}.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, характеризующееся тем, что каждый R^{a1}, R^{j1}, R^{k1}, R^{l1} и R^{m1} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, характеризующееся тем, что каждый R¹, R² и R³ независимо представляет собой H, галоген, -N(R^{j1})R^{k1} или -OR^{l1}.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, характеризующееся тем, что:
 R^2 и R^3 представляют собой H; и/или
 R^1 представляет собой H, хлор, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})C_{1-6}$ алкил или $-OC_{1-6}$ алкил, причем последние две группы необязательно замещены одним или более атомами фтора.
12. Соединение по любому из пп. 1-10, характеризующееся тем, что:
 R^2 и R^3 представляют собой H; и/или
 R^1 представляет собой $-OCH_3$.
13. Соединение по любому из пп. 1-12, но без оговорки, для применения в качестве фармацевтического средства.
14. Соединение по любому из пп. 1-12, но без оговорки, для применения при лечении рака.
15. Применение соединения по любому из пп. 1-12, но без оговорки, для получения лекарственного средства для лечения рака.
16. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-12, но без оговорки.
17. Соединение для применения, применение или способ по пп. 14-16, характеризующиеся тем, что рак выбран из группы, состоящей из:
рака мягких тканей, такого как саркома, миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома;
рака легких, такого как бронхогенная карцинома, альвеолярная или бронхиолярная карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома;
желудочно-кишечных раковых заболеваний: таких как рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак тонкого кишечника, рак толстого кишечника;
рака мочеполовой системы, такого как рак почек, мочевого пузыря и уретры, предстательной железы, семенников;
рака печени, такого как гепатома, холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома;
рака костей, такого как остеогенная саркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома, множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондром, доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеонидная остеома и гигантоклеточные опухоли;
раковых заболеваний головы и/или нервной системы, таких как рак черепа, мозговых оболочек, головного мозга, спинного мозга;
гинекологических раковых заболеваний, таких как рак матки, шейки матки, яичников, рак вульвы, влагалища, фаллопиевых труб;
гематологических раковых заболеваний, таких как рак крови и костного мозга, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома;
раковых заболеваний кожи, таких как злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, невоидные опухоли, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды; нейрофиброматоз и рак надпочечников; и нейробластом.
18. Соединение для применения, применение или способ по пп. 14-17, характеризующиеся тем, что рак представляет собой солидную опухоль.
19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-12, но без оговорки, и необязательно один или более фармацевтически приемлемых

адьювантов, разбавителей и/или носителей.

20. Комбинированный продукт, содержащий:

(А) соединение по любому из пп. 1-12, но без оговорки; и

(В) один или более других терапевтических агентов, подходящих для лечения рака, причем каждый из компонентов (А) и (В) составлен в виде смеси, необязательно с одним или более фармацевтически приемлемыми адьювантами, разбавителями или носителями.

21. Набор, содержащий:

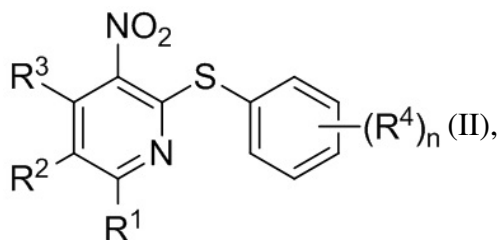
(а) фармацевтический состав по п. 19, но без оговорки; и

(б) один или более других терапевтических агентов, подходящих для лечения рака, необязательно в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми адьювантами, разбавителями или носителями,

причем оба компонента (а) и (б) представлены в такой форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом.

22. Способ получения соединения по любому из пп. 1-12, включающий:

(i) взаимодействие соединения формулы II



где R¹ – R⁴ и n являются такими, как в любом из пп. 1-12, с подходящим окислительным агентом в присутствии подходящего растворителя.