РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2016 131 297**(13) **A**

(51) МПК
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2016131297, 31.12.2013**

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **31.12.2013**

(43) Дата публикации заявки: **06.02.2018** Бюл. № **04**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **01.08.2016**

(86) Заявка PCT:
CN 2013/091118 (31.12.2013)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/100617 (09.07.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

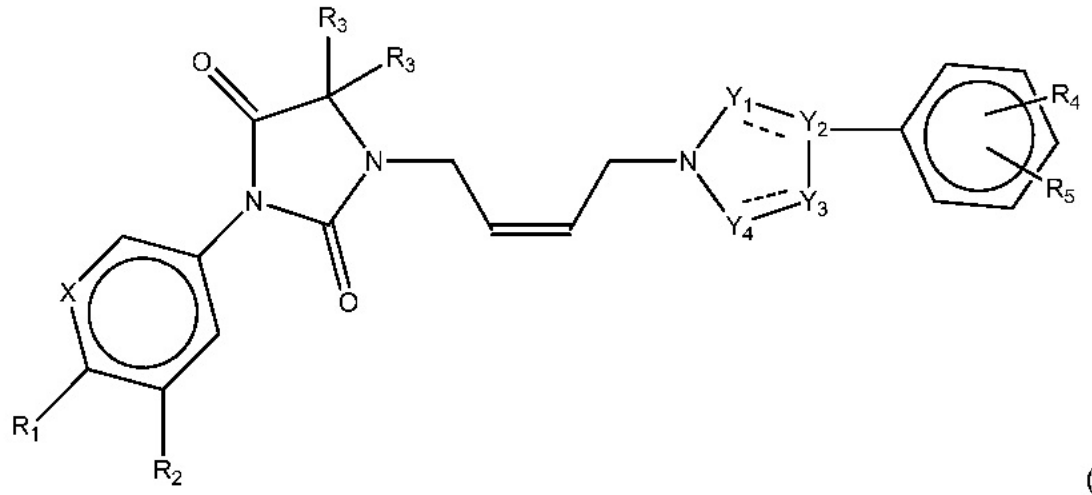
(71) Заявитель(и):
ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):
ОВЭН Серж (FR),
ЛАНКО Кристоф (FR),
ДЮТРЮЭЛЬ Оливер (FR),
ЧАО Ци (US),
ГУ Кайчунь (CN)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

в которой R^1 представляет собой -CN, $-SO_2(C_1-C_6)$алкил или $-SO_2(C_1-C_6)$циклоалкил,

R^2 представляет собой $-CF_3$ или атом галогена,

RU 2016131297 A

RU 2016131297 A

R^3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, или два R^3 вместе образуют(C_3-C_6)циклоалкил,

X представляет собой CH или N,

Y^1 представляет собой атом углерода, сульфонильную или карбонильную группу, при этом атом углерода может быть необязательно замещен одной или более (C_1-C_6)алкильной группой,

Y^2 представляет собой атом углерода, атом азота, при этом атом углерода может быть необязательно замещен -OH группой,

Y^3 представляет собой атом углерода, атом азота, или карбонильную группу, при этом понятно, что атом углерода и атом азота может быть необязательно замещен одной или более (C_1-C_6)алкильной группой,

Y^4 представляет собой атом углерода, атом азота, при этом атом углерода и атом азота может быть необязательно замещен одной или более (C_1-C_6)алкильной группой,

R^4 представляет собой H, алкил, галоген, -CN, или -SO_2(C_1-C_6)алкильную группу,

R^5 представляет собой H, -CF_3, (C_1-C_6)алкильную группу или атом галогена,

каждая из  независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой -SO_2(C_1-C_6)алкильную группу.

3. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой группу -CN.

4. Соединение по одному из пп. 1-3, в котором R^2 представляет собой группу -CF_3.

5. Соединение по одному из пп. 1-4, в котором X представляет собой CH.

6. Соединение по одному из пп. 1-5, в котором R^3 представляет собой (C_1-C_6)алкильную группу, предпочтительно, R^3 представляет собой метильную группу.

7. Соединение по одному из пп. 1-6, в котором R^4 представляет собой -SO_2(C_1-C_6)алкильную группу.

8. Соединение по одному из пп. 1-6, в котором R^4 представляет группу -CN.

9. Соединение по одному из пп. 1-8, в котором R^5 представляет собой группу -CF_3.

10. Соединение по одному из пп. 1-9, в котором Y^4 представляет собой атом азота.

11. Соединение по одному из пп. 1-9, в котором Y^4 представляет собой атом углерода.

12. Соединение по одному из пп. 1-11, в котором Y^1 представляет собой атом углерода.

13. Соединение по одному из пп. 1-11, в котором Y^1 представляет собой карбонильную группу.

14. Соединение по одному из пп. 1-13, в котором Y^3 представляет собой атом углерода.

15. Соединение по одному из пп. 1-14, в котором Y^2 представляет собой атом углерода.

16. Соединение по одному из пп. 1-14, в котором Y^2 представляет собой атом азота.

17. Соединение по одному из пп. 1-16, которое представляет собой:

RU 2016131297 A

RU 2016131297 A

(Z)-4-(3-(4-(4-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(1-(4-(5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил,

(Z)-5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил) имидазолидин-2,4-дион,

(Z)-5-(4,4-диметил-3-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил,

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-хлор-3-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(3,5-диметил-4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-3-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1-(4-(5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион,

(Z)-4-(3-(4-(5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(4,4-диметил-3-(4-(3-(4-метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(3-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)пирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(4,4-диметил-3-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(4-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-5,5-диметил-(3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил) имидазолидин-2,4-дион,

(Z)-4-(1-(4-(3-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(5-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил,

(Z)-4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-имидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

RU 2016131297 A

RU 2016131297 A

(Z)-4-(3-(4-(4-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

или фармацевтически приемлемую соль данного соединения.

18. Соединение по п.17, которое представляет собой:

(Z)-5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)имидазолидин-2,4-дион,

(Z)-5-(4,4-диметил-3-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил,

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(3,5-диметил-4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(3-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(4-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксиимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)имидазолидин-2,4-дион,

(Z)-4-(3-(4-(5-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(5-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по п.18, которое представляет собой:

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил,

(Z)-4-(3-(4-(3,5-диметил-4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил,

(Z)-5,5-диметил-3-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(4-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-ил)имидазолидин-2,4-дион,

или его фармацевтически приемлемую соль.

20. В качестве лекарственного средства, соединение по одному из пп. 1-19.

21. Фармацевтические композиции, содержащие, в качестве активного ингредиента, по меньшей мере одно соединение формулы (I), определенное по одному из пп. 1-19, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

22. Применение соединения формулы (I) по одному из пп. 1-19, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

23. Применение по п. 22, в котором лекарственное средство предназначено для лечения гормонозависимого рака.

24. Применение по п. 22, в котором лекарственное средство предназначено для лечения рака, экспрессирующего андрогенные рецепторы.

25. Применение по одному из пп. 22-24, в котором лекарственное средство предназначено для лечения рака груди или предстательной железы.

RU 2016131297 A

RU 2016131297 A