

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018121416, 11.11.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.11.2015 US 62/255,041

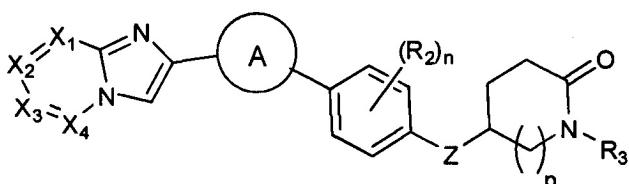
(43) Дата публикации заявки: 13.12.2019 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.06.2018(86) Заявка РСТ:  
US 2016/061676 (11.11.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/083756 (18.05.2017)Адрес для переписки:  
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11(71) Заявитель(и):  
ОППИЛАН ФАРМА ЛТД. (GB)(72) Автор(ы):  
МОХАН Раджу (US),  
НУСС Джон (US),  
ХАРРИС Джейсон (US)

## (54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

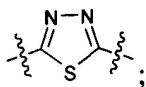
где:

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> каждый представляет собой CR<sub>1</sub>; илиX<sub>1</sub> представляет собой N; X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> каждый представляет собой CR<sub>1</sub>; илиX<sub>2</sub> представляет собой N; X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> каждый представляет собой CR<sub>1</sub>; илиX<sub>3</sub> представляет собой N; X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>4</sub> каждый представляет собой CR<sub>1</sub>; илиX<sub>4</sub> представляет собой N; X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> каждый представляет собой CR<sub>1</sub>;

выбирается из и

RU 2018121416 A

RU 2018121416 A



Z представляет собой -O-, -S-, -N(R<sub>4</sub>)-, -CH<sub>2</sub>- , -OCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>O-;

каждый R<sub>1</sub> независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила), необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(гетероарила), -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>; -N(R<sub>13</sub>)N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -N(R<sub>13</sub>)N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(O)R<sub>14</sub>, -C(O)OR<sub>10</sub>, -C(S)OR<sub>10</sub>, -C(O)SR<sub>10</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -C(S)N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(S)N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(O)N(R<sub>13</sub>)N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -C(S)N(R<sub>13</sub>)N(R<sub>11</sub>)R<sub>12</sub> и -C(O)N(R<sub>13</sub>)N(R<sub>11</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

каждый R<sub>2</sub> независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -OR<sub>20</sub>, -SR<sub>20</sub>, -N(R<sub>21</sub>)R<sub>22</sub>, -C(O)R<sub>20</sub>, -C(O)N(R<sub>21</sub>)R<sub>22</sub> и -N(R<sub>23</sub>)C(O)R<sub>20</sub>;

R<sub>3</sub> выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(гетероарила);

R<sub>4</sub> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

R<sub>10</sub>, R<sub>13</sub> и R<sub>14</sub> каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(арила), необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(гетероарила);

R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(арила), необязательно замещенного C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен)-(гетероарила); или необязательно R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>гетероциклоалкильное кольцо;

R<sub>15</sub> выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,

необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила, необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(гетероарила);

$R_{20}$  и  $R_{23}$  каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила, необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(гетероарила);

$R_{21}$  и  $R_{22}$  каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкенила, необязательно замещенного  $C_2$ - $C_6$ алкинила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(арила), необязательно замещенного  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -( $C_1$ - $C_2$ алкилен)-(гетероарила); или необязательно  $R_{21}$  и  $R_{22}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное  $C_2$ - $C_9$ гетероциклоалкильное кольцо;

н равно 0-4; и

р равно 0 или 1.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , и  $X_4$  каждый представляет собой  $CR_1$ .

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  $X_1$  представляет собой N;  $X_2$ ,  $X_3$ , и  $X_4$  каждый представляет собой  $CR_1$ .

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  $X_2$  представляет собой N;  $X_1$ ,  $X_3$ , и  $X_4$  каждый представляет собой  $CR_1$ .

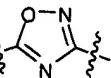
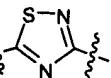
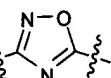
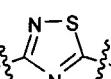
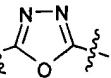
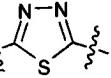
5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  $X_3$  представляет собой N;  $X_1$ ,  $X_2$ , и  $X_4$  каждый представляет собой  $CR_1$ .

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $X_4$  представляет собой N;  $X_1$ ,  $X_2$ , и  $X_3$  каждый представляет собой  $CR_1$ .

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый  $R_1$  независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила, - $CF_3$ , - $OR_{10}$ , - $N(R_{11})R_{12}$ , - $C(O)R_{14}$ , - $C(O)OR_{10}$  и - $C(O)N(R_{11})R_{12}$ .

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый  $R_1$  независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и - $CF_3$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый  $R_2$  независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкила, - $OR_{20}$  и - $N(R_{21})R_{22}$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R<sub>2</sub> независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.
11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R<sub>3</sub> выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
14. Соединение по любому из пп. 1-11, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
17. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором Z представляет собой -O-, -OCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>O-.
19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором Z представляет собой -O-.
20. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором Z представляет собой -OCH<sub>2</sub>-.
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 0.
22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 1.
23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 0.
24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 1.
25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 2.
26. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципинент или связующее и соединение по любому одному из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
27. Способ модуляции активности сфингозин-1-фосфатного (S1P) рецептора, включающий контактирование рецептора S1P или его части с соединением, или его

фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, по любому одному из пп. 1-25.

28. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, которое получит пользу от модуляции сфингозин-1-fosфатного (S1P) рецептора, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата по любому одному из пп. 1-25.

29. Способ по п. 28, в котором заболевание, расстройство или состояние у млекопитающего выбирается из рассеянного склероза, язвенного колита и болезни Крона.