



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),

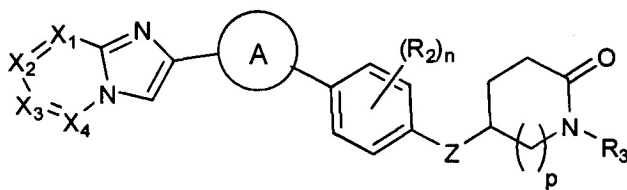
НУСС Джон (US),

ХАРРИС Джейсон (US)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(57) Формула изобретения

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

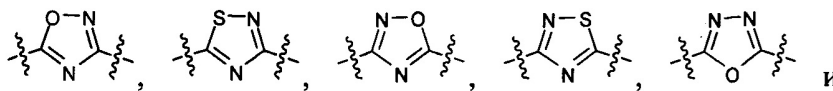


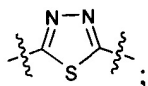
Формула (I);

где:

X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; илиX₁ представляет собой N; X₂, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; илиX₂ представляет собой N; X₁, X₃ и X₄ каждый представляет собой CR₁; илиX₃ представляет собой N; X₁, X₂ и X₄ каждый представляет собой CR₁; илиX₄ представляет собой N; X₁, X₂ и X₃ каждый представляет собой CR₁;

выбирается из





Z представляет собой -O-, -S-, -N(R₄)-, -CH₂-, -OCH₂- или -CH₂O-;

каждый R₁ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₃-C₈циклоалкила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(C₂-C₉гетероциклоалкила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила), -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)R₁₄, -C(O)OR₁₀, -C(S)OR₁₀, -C(O)SR₁₀, -C(O)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₁)R₁₂, -C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅, -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂, -C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ и -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

каждый R₂ независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, -OR₂₀, -SR₂₀, -N(R₂₁)R₂₂, -C(O)R₂₀, -C(O)N(R₂₁)R₂₂ и -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

R₃ выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₄ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆алкил,

R₁₀, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арила), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарила); или необязательно R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

R₁₅ выбирается из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила,

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;

n равно 0-4; и

p 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 .

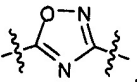
7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-N(R_{11})R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{10}$ и $-C(O)N(R_{11})R_{12}$.

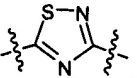
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена и $-CF_3$.

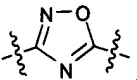
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR_{20}$ и $-N(R_{21})R_{22}$.

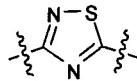
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_2 независимо выбирается из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила.

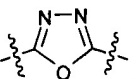
11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_3 выбирается из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила.

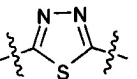
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором (A) представляет собой .

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-, -OCH₂- или -CH₂O-.

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 -OCH₂-.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором r представляет собой 0.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором r представляет собой 1.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n представляет собой 0.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n представляет собой 1.

25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n представляет собой 2.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент 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-фосфатного (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.

RU 2018121416 A

RU 2018121416 A