

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012133686/04, 06.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.01.2010 FR 1050081

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2014 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.08.2012(86) Заявка РСТ:
FR 2011/050018 (06.01.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/083275 (14.07.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

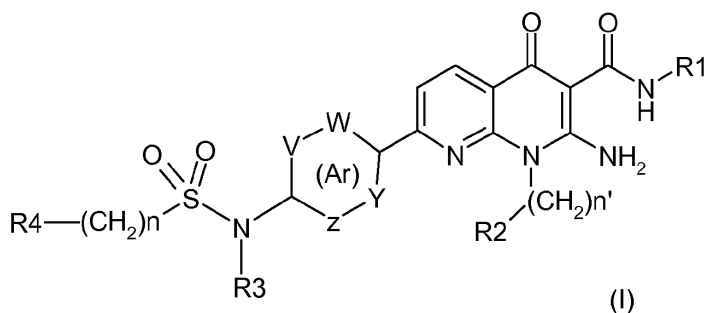
САНОФИ (FR)

(72) Автор(ы):

**БЕЛЛЬВЕРГ Патрис (FR),
ГРЭЛЬ Патрик (FR),
МАККОРТ Гари (FR),
О'КОННОР Стефен (FR),
ДЮКЛО Оливье (FR)**(54) **АРИЛСУЛЬФАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНОПИРИДИНОНОВ, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, отвечающее формуле (I):



где

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n' представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R1 представляет собой алкильную группу;

R2 представляет собой:

(i) циклоалкильную группу,

(ii) алкильную группу или

(iii) алкоксигруппу,

причем указанные циклоалкильная, алкильная или алкоксигруппы необязательно

замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой:

- (i) атом водорода или
- (ii) -C(O)алкильную группу;

Ar представляет собой арильный или гетероарильный цикл, содержащий 5 или 6 членов, в котором Y, Z, V и W:

(a) представляют собой, независимо друг от друга,

- (i) группу =CH-,
- (ii) группу =C(R5)-, в которой R5 представляет собой:
алкильную группу,
атом галогена или
алкоксигруппу,

(iii) гетероатом, выбранный из атома азота, атома серы и атома кислорода,

(b) самое большее один из Y, Z, V и W необязательно отсутствует,

причем понимается, что когда Ar представляет собой гетероарил, выбранный из пирролила, имидазолила, пиразолила и триазолилов, по меньшей мере один из атомов азота в указанном гетероариле может быть необязательно замещен группой R6, выбранной из алкильной группы;

R4 представляет собой группу, выбранную из:

алкильной группы;

алкоксиалкильной группы,

группы -NRR', где R и R', которые могут быть одинаковыми или различными, независимо друг от друга представляют собой атом водорода, алкильную группу или -(C3-C6)циклоалкильную группу,

циклоалкильной группы,

алкенильной группы,

арильной группы, причем указанные арильные группы необязательно замещены по меньшей мере одним атомом галогена и/или по меньшей мере одной группой, выбранной из -(C1-C5)алкильной, галогеналкильной, нитрильной, галогеналкилокси, алкокси, нитрогрупп и группы -NRR' с R и R', которые могут быть одинаковыми или различными и представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или группу, выбранную из алкильных групп и -(C3-C6)циклоалкильных групп,

гетероарильной группы, причем указанные группы содержат по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атома азота или серы, причем указанные гетероарильные группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой, выбранной из алкильных групп и гетероциклоалкильных групп, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атома азота и кислорода;

причем понимается, что когда гетероарильная группа выбрана из пирролила, имидазолила, пиразолила и триазолилов, по меньшей мере один из атомов азота указанного гетероарила может быть необязательно замещен группой R6, выбранной из алкильной группы,

гетероциклоалкильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атома азота, серы и кислорода и необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (i) атомов галогена, (ii) галогеналкильных групп, (iii) алкильных групп, линейных или разветвленных, и (iv) циклоалкильных групп,

причем понимается, что когда гетероциклоалкильные группы выбраны из пирролинила, пирролидинила, имидазолидинила, имидазолинила, пиразолинила, пиразолидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила и тиоморфолинила, по меньшей мере один из атомов азота в указанном гетероциклоалкиле необязательно может быть замещен группой R6, выбранной из алкильной группы,

A
9
8
6
3
6
8
6
2
0
1
2
1
3
3
6
8
6
A
R
U

R
U
2
0
1
2
1
3
3
6
8
6
A

в виде кислоты, основания или аддитивной соли кислоты или основания.

2. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что R1 представляет собой -(C1-C4)алкильную группу, причем указанные соединения находятся в виде основания или кислотно-аддитивных солей.

3. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что R2 представляет собой -(C1-C4)алкильную группу, причем указанные соединения находятся в виде основания или кислотно-аддитивных солей.

4. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что n' равен 1, причем указанные соединения находятся в виде основания или кислотно-аддитивных солей.

5. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что R3 представляет собой атом водорода, причем указанные соединения находятся в виде основания или кислотно-аддитивных солей.

6. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что Ar представляет собой фенил, причем указанные соединения находятся в виде основания или кислотно-аддитивных солей.

7. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что:

R4 представляет собой группу, выбранную из:

алкильной группы;

группы -NRR', где R и R', которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода, алкильную группу или -(C3-C6)циклоалкильную группу,

алкенильной группы,

арильной группы, причем указанная группа необязательно замещена по меньшей мере одним атомом галогена и/или по меньшей мере одной группой, выбранной из алкоксигрупп и групп -NRR', где R и R' являются такими, как определено выше,

гетероарильной группы, причем указанная гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из алкильных групп и гетероциклоалкильных групп, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атома азота и кислорода;

причем понимается, что когда указанная гетероарильная группа выбрана из пирролила, имидазолила, пиразолила и триазиололов, по меньшей мере один из атомов азота в указанном гетероариле может быть необязательно замещен группой R6, где R6 представляет собой группу, выбранную из алкильной группы.

8. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что R4 представляет собой группу, выбранную из фенильной, пиридиновой и имидазолильной групп.

9. Соединение формулы (I) по п.1, отличающееся тем, что каждый из Y, Z, V и W представляет собой группу =CH и/или группу =C(R5)-, где R5 представляет собой атом хлора или фтора, причем Y, Z, V и W находятся, таким образом, в фенильной группе, необязательно замещенной.

10. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из следующих соединений:

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[пиридин-3-илметил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид;

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[3-фторфенил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид;

2-амино-7-{4-[(этилсульфонил)амино]-3-фторфенил}-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид;

2-амино-7-[4-([2-(диметиламино)этил]сульфонил)амино]-3-фторфенил]-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид;

2-амино-7-(4-[[3-аминобензил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид;

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[1-метил-1Н-имидазол-4-ил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-{4-[(бутилсульфонил)амино]-3-фторфенил}-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(3-хлор-4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)фенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,5-дихлорфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-1-этил-N-метил-4-оксо-7-{4-[(пиридин-3-илсульфонил)амино]фенил}-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,6-дихлорфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(2-хлор-4-[[2,5-дихлорфенил]сульфонил]амино)фенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(2-хлор-4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)фенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)-2-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)-3-метилфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-1-этил-N-метил-7-{4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)фенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[2-хлорфенил]сульфонил]амино)фенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[2-фторфенил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[4-хлорфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[3-хлорфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-7-(4-[[3,4-дифторфенил]сульфонил]амино)-3-фторфенил)-1-этил-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

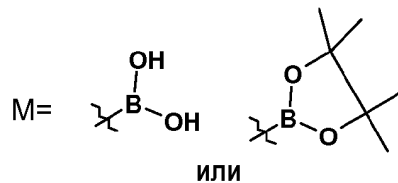
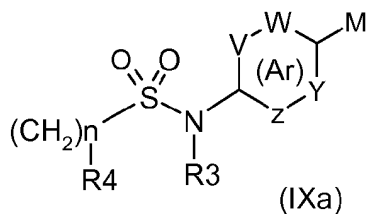
2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[4-фторфенил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[3-метоксифенил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

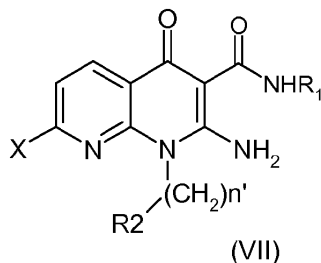
2-амино-1-этил-7-[3-фтор-4-([6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]сульфонил)амино]фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида;

2-амино-1-этил-7-(3-фтор-4-[[пиридин-2-илметил]сульфонил]амино)фенил)-N-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида.

11. Способ получения соединения формулы (I) по любому из п.п.1-10, отличающийся тем, что соединение формулы (IXa):

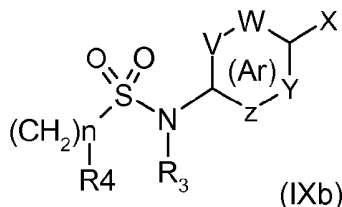


подвергают взаимодействию с соединением формулы (VII), в присутствии катализатора сочетания и основания:

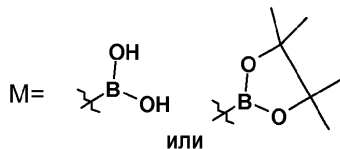
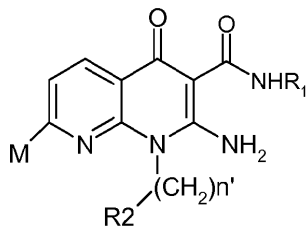


где R1, R2, R3, R4, n, n', V, W, Y, Z и Ar являются такими, как определено в п.1, X представляет собой уходящую группу, и M является таким, как определено выше.

12. Способ получения соединения формулы (I) по любому из п.п.1-10, отличающийся тем, что соединение формулы (IXb):

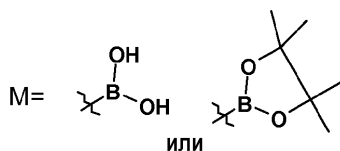
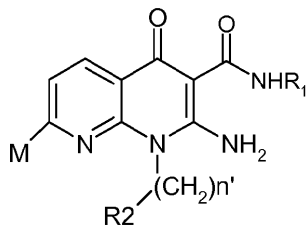


подвергают взаимодействию с соединением формулы (VIII):



где R1, R2, R3, R4, n, n', V, W, Y, Z и Ar являются такими, как определено в п.1, X представляет собой уходящую группу, и M является таким, как определено выше.

13. Соединение формулы (VIII):



где R1, R2, n' являются такими, как определено в п.1, и M является таким, как определено выше.

14. Лекарственное средство, отличающееся тем, что оно содержит соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или аддитивную соль этого соединения с фармацевтически приемлемой кислотой, или сольват соединения формулы (I).

15. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит соединение

формулы (I) по любому из пп.1-10 или фармацевтически приемлемую соль, или сольват этого соединения, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 для применения в лечении и/или профилактике заболеваний, связанных с активностью протеинкиназ.

17. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 для применения в лечении и/или профилактике пролиферативных заболеваний, таких как рак, хроническая или острая лейкемия, лимфоцитарные лимфомы, болезнь Ходжкина и миелопролиферативные и миелодиспластические синдромы.

18. Соединение формулы (I) по любому из п.п.1-10 для применения в лечении и/или профилактике таких пролиферативных заболеваний, как рак с солидной опухолью, например, рак легкого (NSCLC), костей, поджелудочной железы, кожи, синдрома Капоши, внутриглазных меланом, рака груди, матки, шейки матки, яичников, эндометрия, влагалища, вульвы, уретры, полового члена, простаты, карцином фаллопиевых труб, такого рака, как GIST и анальной зоны, прямой кишки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, пищевода, эндокринных, щитовидных, околощитовидных желез или надпочечников, саркомы мягких тканей, саркомы Юинга, остеосарком, дерматофибросаркомы и других видов фибросарком, рака мочевого пузыря или почки, новообразований центральной нервной системы, опухолей позвоночника и десмоидных опухолей, глиом ствола мозга и глиобластом, гипофизарных аденом и их метастазов, хронической или острой лейкемии, лимфоцитарных лимфом, болезни Ходжкина и миелопролиферативных синдромов и миелодиспластических синдромов.

19. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 для применения в лечении и/или профилактике незлокачественных пролиферативных заболеваний, таких как рестеноз, атеросклероз, тромбоз, сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда, легочная гипертензия, фиброз, диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, гемангиомы, аутоиммунные заболевания, такие как псориаз, склеродерматиты, иммунодепрессия.

20. Комбинация по меньшей мере одного соединения формулы (I) по любому из пп.1-10 с по меньшей мере одним химиотерапевтическим агентом.