



(51) МПК
C07D 271/113 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020121153, 28.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 29.11.2017 US 62/592,023

(43) Дата публикации заявки: 29.12.2021 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 29.06.2020

(86) Заявка РСТ:
 IB 2018/059430 (28.11.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2019/106579 (06.06.2019)

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

(71) Заявитель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
 (JP)

(72) Автор(ы):

НАКАМУРА, Хироюки (JP),
ТЭН, Цзин (US),
ГИГНАК, Натан (US)

(54) **СУЛЬФОАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма соединения, выбранного из группы, состоящей из:
 5-бром-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(3-этил-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
 5-хлор-N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метил-d3-хроман-8-сульфонамида;
 5-хлор-N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метилхроман-8-сульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-5-хлор-4-гидрокси-4-метилхроман-8-сульфонамида;
 5-хлор-N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метил-d3-хроман-8-сульфонамида; и
 5-хлор-N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-хроман-8-сульфонамида.

2. Кристаллическая форма по п.1, где соединение представляет собой:
5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамид.
3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, где химическая чистота кристаллической формы составляет 90% или более.
4. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, где оптическая чистота кристаллической формы составляет 100% э.и.
5. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, где кристаллическая форма стабильна при воздействии примерно 40°C и примерно 75% относительной влажности в течение примерно 4 недель.
6. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, также содержащая бензойную кислоту.
7. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, где кристаллическая форма представляет собой сокристалл бензойной кислоты и соединения.
8. Кристаллическая форма по п.6 или 7, где молярное отношение соединения к бензойной кислоте составляет 1:1.
9. Соль бензойной кислоты соединения, выбранного из группы, состоящей из:
5-бром-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(3-этил-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамида;
5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил) бензамида;
5-хлор-N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метил-d3-хроман-8-сульфонамида;
5-хлор-N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метилхроман-8-сульфонамида;
N-((1S,2R)-2-(3-бром-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-5-хлор-4-гидрокси-4-метилхроман-8-сульфонамида;
5-хлор-N-((1S,2R)-2-(3-хлор-6-фтор-2-метилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метил-d3-хроман-8-сульфонамида; и
5-хлор-N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-4-гидрокси-4-метилхроман-8-сульфонамида.
10. Соль бензойной кислоты по п.9, где соединение представляет собой:
5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензамид.
11. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) кристаллическую форму по любому из пп.1-8 или соль бензойной кислоты по любому из пп.9, 10, и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.
12. Способ ингибирования рибонуклеотидредуктазы *in vivo*, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту-человеку терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.11.
13. Способ по п.12, в котором ингибирование рибонуклеотидредуктазы происходит в опухолевой клетке субъекта-человека.
14. Противоопухолевое средство, содержащее кристаллическую форму по любому из пп.1-8 или соль бензойной кислоты по любому из пп.9, 10 в качестве активного ингредиента.
15. Противоопухолевое средство по п.14, где противоопухолевое средство

представляет собой пероральное противоопухолевое средство.

16. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-8 или соли бензойной кислоты по любому из пп.9-10 для получения ингибитора рибонуклеотидредуктазы.

17. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-8 или соли бензойной кислоты по любому из пп.9-10 в качестве лекарственного средства.

18. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-8 или соли бензойной кислоты по любому из пп.9-10 в качестве противоопухолевого средства.

19. Применение кристаллической формы по п.18, где противоопухолевое средство представляет собой пероральное противоопухолевое средство.

20. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8 или соль бензойной кислоты по любому из пп.9, 10 для применения в качестве ингибитора рибонуклеотидредуктазы.

21. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8 или соль бензойной кислоты по любому из пп.9, 10 для применения в профилактике или лечении опухолей.

22. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8 или соль бензойной кислоты по любому из пп.9, 10 для применения в профилактике или лечении опухолей путем перорального введения соединения.

23. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, в которой порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы имеет два или более пиков при $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ и $23,2^\circ$.

24. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, в которой порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы имеет угол дифракции $(2\theta \pm 0,2^\circ)$ $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ и $23,2^\circ$.

25. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, в которой кристаллическая форма имеет эндотермический пик от 155 до 168°C , измеренный с помощью ДСК.

26. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, в которой кристаллическая форма имеет эндотермический пик при 162°C , измеренный с помощью ДСК.