

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

(21)(22) Заявка: 2019131478, 07.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.03.2017 EP 1715969.9;

07.03.2017 US 62/467,874

(43) Дата публикации заявки: 07.04.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 07.10.2019

(86) Заявка РСТ:

EP 2018/055651 (07.03.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/162581 (13.09.2018)

Адрес для переписки:

143430, Московская обл., Нахабино, ул.
Советская, 28, кв. 59, Баландина Л.А.

(71) Заявитель(и):

ОП2 ДРЭГС (FR),

СЕНТРОПИТАЛЬЕ УНИВЕРСИТЕР ДЕ

БОРДО (FR),

ИНСЕРМ (Институтъют Насьонал де ла

Санте ет де ла Решерш Медикаль) (FR),

УНИВЕРСИТЕ ДЕ БОРДО (FR)

(72) Автор(ы):

ДИОЛЕ, Филипп (FR),

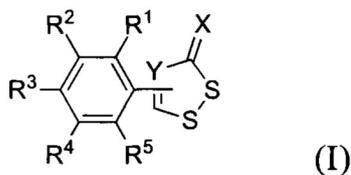
МАРИН, Фредерик (FR),

ПЕТИТЖАН, Оливье (FR)

(54) Соединения формул (I) и (I'), фармацевтическая композиция, лекарственное средство, способ получения соединения

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, отличающийся тем, что:

X представляет собой S, O или NHON; предпочтительно X представляет собой S или O; более предпочтительно, X - S;

Y представляет собой CH, C или N; предпочтительно Y является CH или N; более предпочтительно Y - CH;

R¹, R², R⁴ и R⁵ каждый независимо представляют собой водород, гидроксигруппа, гало, амино, алкилсульфонил, аминосульфони, циано, нитро, карбокси, арил, алкокси, галоалкил, алкиламино, аминоалкил, нитрооксиалкил или карбоксиалкил;R³ - гидроксигруппа; или R³ и R² совместно с атомами углерода, с которыми они соединены,

образуют 5-членную гетероарильную группу, в которой $-R^3-R^2-$ представляет собой $-A-CR^6=B-$ или $-B=CR^6-A-$; где:

A представляет собой O, S или NR^7 ; где R^7 водород, C1-C8 алкил или алкилоксикарбонил;

B представляет собой CH или N; и

R^6 представляет собой водород, гидрокси, гало, амино, алкилсульфонил, аминосульфони, циано, нитро, карбокси, арил, алкокси, галоалкил, алкиламино, аминалкил, нитрооксиалкил или карбоксиалкил;

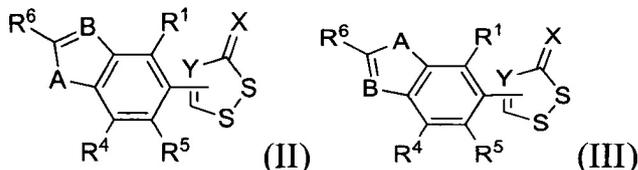
для применения в качестве ингибитора образования активных форм кислорода (АФК) в лечении и/или профилактике заболеваний, связанных со свободными кислородными радикалами.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что данное соединение выбирают из группы, включающей:

- 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион;
- 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-он;
- 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-он оксим;
- 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2,4-дитиазол-3-тион;
- 4-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион;
- 5-(2-гидроксибензо[d]оксазол-5-ил)-3H-1,2-дитиол-3-тион;
- 5-(2-гидроксибензо[d]тиазол-6-ил)-3H-1,2-дитиол-3-тион;
- 5-(бензофуран-5-ил)-3H-1,2-дитиол-3-тион; и
- метил 5-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилат.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что представляет собой 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II) или (III):



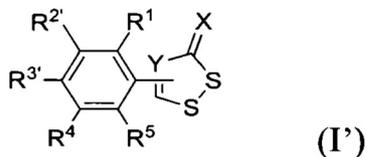
или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, где X, Y, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , A и B определены в пункте 1.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что данное соединение ингибирует образование АФК в митохондриях АФК, предпочтительно, соединение ингибирует образование АФК в митохондриях на участке I_q митохондриального комплекса I.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что заболевания, связанные со свободными кислородными радикалами выбирают из группы, включающей сердечно-сосудистые заболевания, заболевания, связанные со старением, аутоиммунные заболевания, прогероидные синдромы, синдромы паркинсонизма, неврологические заболевания, ишемические и реперфузионные повреждения, инфекционные заболевания, мышечные заболевания, заболевания легких, почек и печени.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что указанные сердечно-сосудистые заболевания выбирают из группы, включающей инфаркт миокарда, сердечную токсичность, легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, сердечно-легочные заболевания, ишемию, сердечный приступ, инсульт, тромбоз и эмболию.

8. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, отличающееся тем, что:

X представляет собой S, O или NHOH; предпочтительно, X - это S или O; более предпочтительно, X - S;

Y представляет собой CH, C или N; предпочтительно, Y - это CH или N; более предпочтительно, Y - CH;

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляют собой водород, гидроксигруппу, гало, амино, алкилсульфонил, аминсульфонил, циано, нитро, карбокси, арил, алкокси, галоалкил, алкиламино, аминоалкил, нитрооксиалкил или карбоксиалкил;

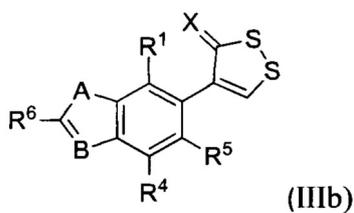
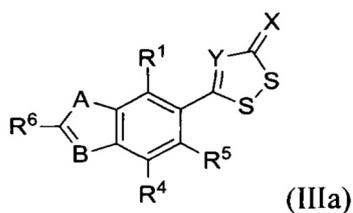
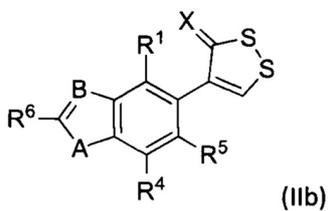
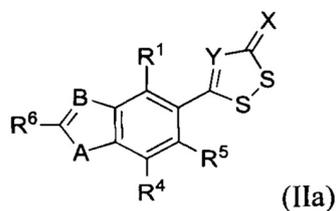
R² и R³ совместно с атомами углерода, с которыми они соединены, образуют 5-членную гетероарильную группу, в которой -R³-R²- представляет собой -A-CR⁶=B- или -B=CR⁶-A-; где:

A представляет собой O, S или NR⁷; где R⁷ - водород, C1-C8 алкил или алкилоксикарбонил;

B представляет собой CH или N; и

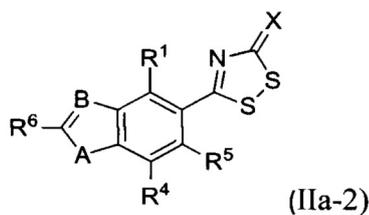
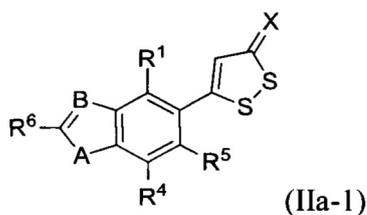
R⁶ представляет собой водород, гидроксигруппу, гало, амино, алкилсульфонил, аминсульфонил, циано, нитро, карбокси, арил, алкокси, галоалкил, алкиламино, аминоалкил, нитрооксиалкил или карбоксиалкил.

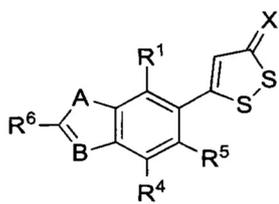
9. Соединение по п. 8, имеющее формулу (IIa), (IIb), (IIIa) или (IIIb):



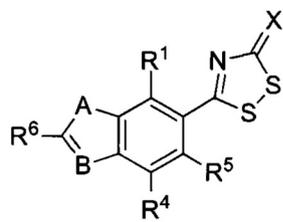
или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, где X, Y, A, B, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 8.

10. Соединение по п. 8 или 9, имеющее формулу (IIa-1), (IIa-2), (IIIa-1) или (IIIa-2)





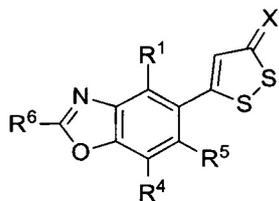
(IIIa-1)



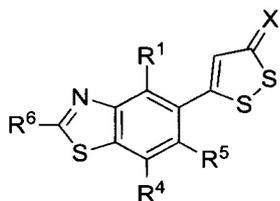
(IIIa-2)

или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, где X, A, B, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 8.

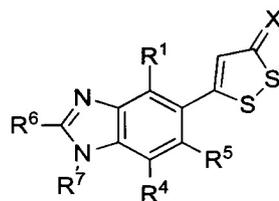
11. Соединение по любому из пп. 8-10, имеющее формулу (IIa-1a), (IIa-1b), (IIa-1c), (IIa-1d), (IIa-1e), (IIa-2a), (IIa-2b), (IIa-2c), (IIa-2d), (IIa-2e), (IIIa-1a), (IIIa-1b), (IIIa-1c), (IIIa-1d), (IIIa-1e), (IIIa-2a), (IIIa-2b), (IIIa-2c), (IIIa-2d) или (IIIa-2e)



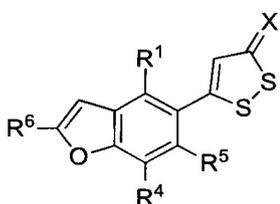
(IIa-1a)



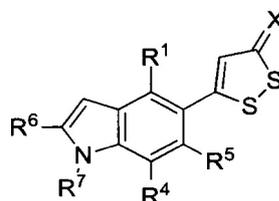
(IIa-1b)



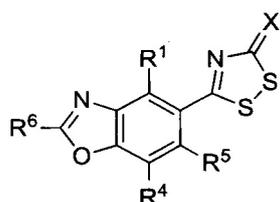
(IIa-1c)



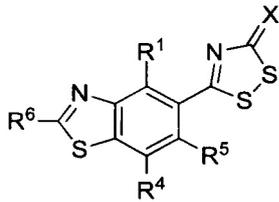
(IIa-1d)



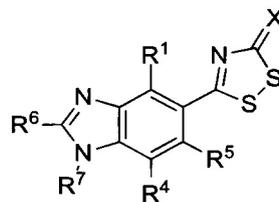
(IIa-1e)



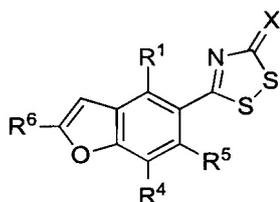
(IIa-2a)



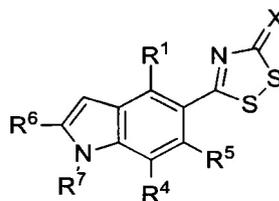
(IIa-2b)



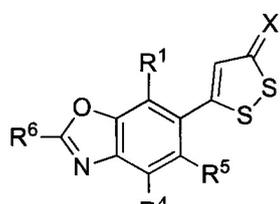
(IIa-2c)



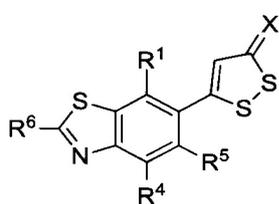
(IIa-2d)



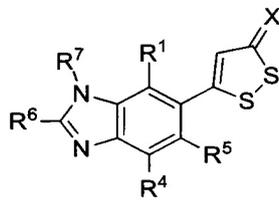
(IIa-2e)



(IIIa-1a)



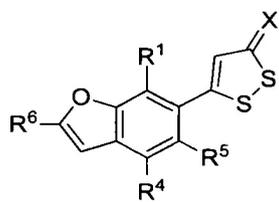
(IIIa-1b)



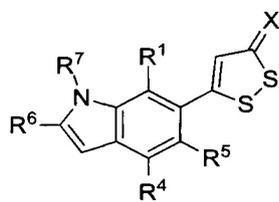
(IIIa-1c)

RU 2019131478 A

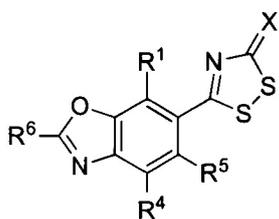
RU 2019131478 A



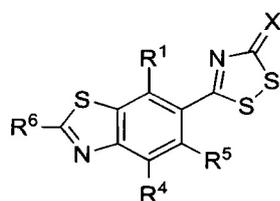
(IIIa-1d)



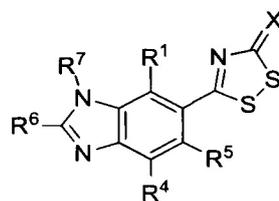
(IIIa-1e)



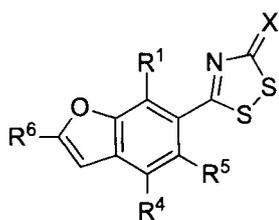
(IIIa-2a)



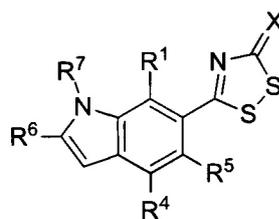
(IIIa-2b)



(IIIa-2c)



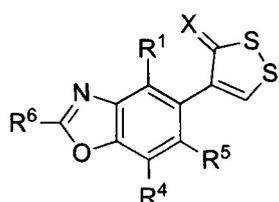
(IIIa-2d)



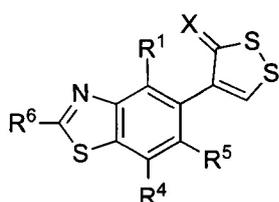
(IIIa-2e)

или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены в п. 8.

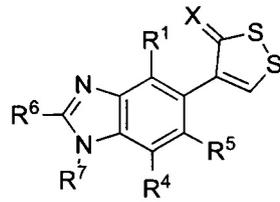
12. Соединение по п. 8 или 10, имеющее формулу (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIb-4), (IIb-5), (IIIb-1), (IIIb-2), (IIIb-3), (IIIb-4) или (IIIb-5)



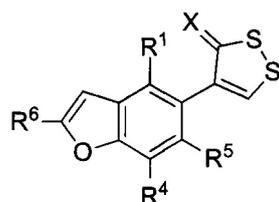
(IIb-1)



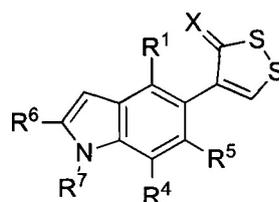
(IIb-2)



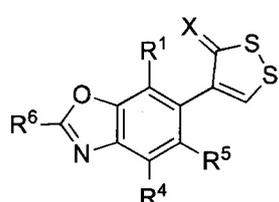
(IIb-3)



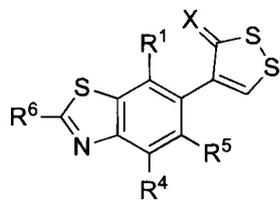
(IIb-4)



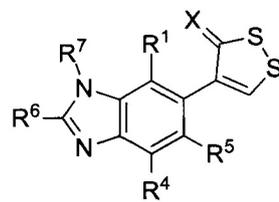
(IIb-5)



(IIIb-1)



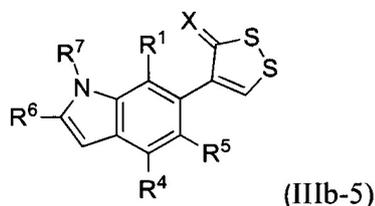
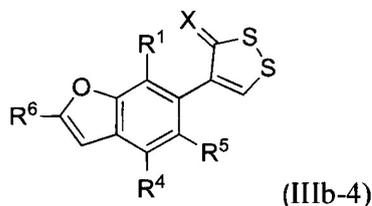
(IIIb-2)



(IIIb-3)

A 8 4 1 3 1 6 1 0 2 R U

R U 2 0 1 9 1 3 1 4 7 8 A



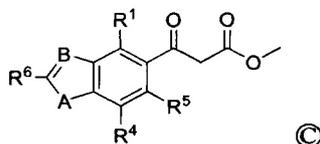
или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, где X, R¹, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены в п. 8.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 8-12, или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

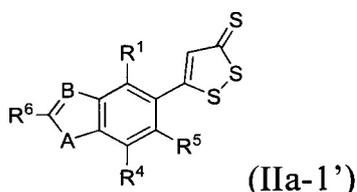
14. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп. 8-12, или его фармацевтически приемлемый таутомер, соль или сольват.

15. Способ получения соединения, имеющего формулу (IIa-1) по п. 10 или 11, или его фармацевтически приемлемого таутомера, соли или сольвата, характеризующегося тем, что способ включает:

а) циклизацию соединения по формуле ©



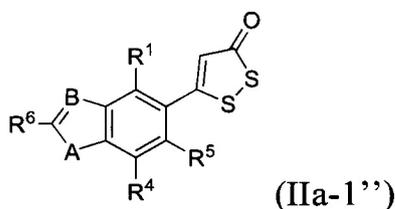
где A, B, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 10;
с серосодержащим реагентом, в присутствии силоксана;
с получением соединения по формуле (IIa-1')



или его фармацевтически приемлемого таутомера, соли или сольвата, где A, B, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 10;

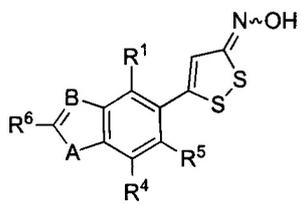
и, необязательно:

b1) соединение по формуле (IIa-1') может взаимодействовать с окислителем; предпочтительным окислителем является ацетат ртути Hg(Oac)₂; с получением соединения по формуле (IIa-1'')



или его фармацевтически приемлемого таутомера, соли или сольвата, где A, B, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 10; или

b2) соединение по формуле (IIa-1') может взаимодействовать с гидроксиламином NH₂OH·HCl; в присутствии основания; предпочтительным основанием является натрия ацетат (AcONa); соединение по формуле (IIa-1''')



(IIa-1''')

или его фармацевтически приемлемого таутомера, соли или сольвата, где А, В, R¹, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в п. 10.

RU 20191316102 A 87413178

RU 2019131478 A