

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

(21)(22) Заявка: 2012116877/04, 22.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.10.2009 US 61/248,081

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.05.2012(86) Заявка РСТ:
GB 2010/051589 (22.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/039528 (07.04.2011)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

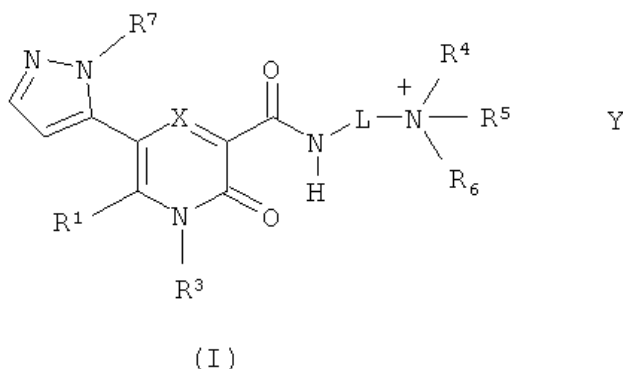
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):

МУРУГАН Андиappaн (IN),
ЭШТОН Марк (GB),
БЕРГСТРОМ Лена Кристина (SE),
КРИСТОФФЕРССОН Анна (SE),
ЛИНДСЬЁ Мартин (SE),
СЬЁ Петер Олоф (SE),
МЭЙГХ Джон (GB)(54) **СОЕДИНЕНИЯ 2-ПИРИДОНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

где R¹ представляет собой водород или C₁-C₄алкил;R⁷ представляет собой фенильное или пиридиновое кольцо, причем указанное кольцо 4(пара)-замещено фторо, хлоро или CN;X представляет собой N или CR², где R² представляет собой H или фторо;R³ представляет собой фенильную группу, замещенную одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора и трифторметила;L представляет собой C₂-C₄алкилен;

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R^4 и R^5 могут быть связаны вместе таким образом, что группа NR^{45} вместе представляет собой 5- или 6-членную циклическую аммониевую группу; и

Y представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой CH.

3. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенильную группу, замещенную в 3(мета)-положении трифторметилом.

4. Соединение по п.1, где R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил.

5. Соединение по п.1, где R^4 и R^5 соединены вместе таким образом, что группа NR^{45} вместе представляет собой 5- или 6-членную циклическую аммониевую группу; и R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил.

6. Соединение по п.1, где R^7 представляет собой 4-цианофенильную группу.

7. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил.

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

1-{2-[(5-[1-(4-Цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]этил}-1-метилпирролидиний Y;

1-{4-[(5-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]бутил}-1-метилпирролидиний Y;

2-[(5-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]-N,N,N-триметилэтанаминий Y;

4-[(5-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]-N,N,N-триметилбутан-1-аминий Y;

1-{3-[(5-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-6-метил-2-оксо-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбонил)амино]пропил}-1-метилпирролидиний Y;

3-[(6-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-5-метил-3-оксо-4-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидропиразин-2-ил}карбонил)амино]-N,N,N-триметилпропан-1-аминий Y; и

3-(5-(1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-N,N,N-триметилпропан-1-аминий Y;

где Y представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

9. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой 3-(5-(1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-N,N,N-триметилпропан-1-аминий Y;

где Y представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

10. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой 3-(5-(1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-N,N,N-триметилпропан-1-аминия бензолсульфонат.

11. Соединение формулы (I) по п.1, которое представляет собой Форму В 3-(5-(1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил)-6-метил-2-оксо-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-N,N,N-триметилпропан-1-аминия бензолсульфоната.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-11 совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем.

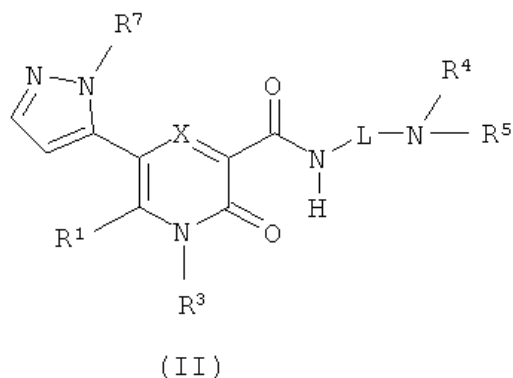
13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-11 для применения в терапии.

14. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-11 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний человека, при которых полезным является модулирование активности нейтрофильной эластазы.

15. Способ лечения или снижения риска развития, воспалительного заболевания или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-11.

16. Комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из пп.1-11 и другой терапевтический агент, для применения в лечении воспалительного заболевания, где соединение по любому из пп.1-11 и другой терапевтический агент вводят одновременно или последовательно или в виде объединенного препарата.

17. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, включающий:
взаимодействие соединения формулы (II)



с соединением формулы (III)

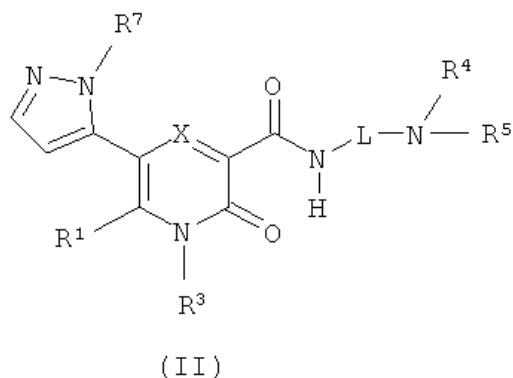


где $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Y, L$ и X такие, как определено по п.1, за исключением того, что любая функциональная группа защищена, если это необходимо;

и затем возможно:

- 1) удаление любых защитных групп; и/или
- 2) образование фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым анионом.

18. Соединение формулы (II)



где R^1 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил;

R^7 представляет собой фенильное или пиридиальное кольцо; причем указанное кольцо 4(пара)-замещено фторо, хлоро или CN;

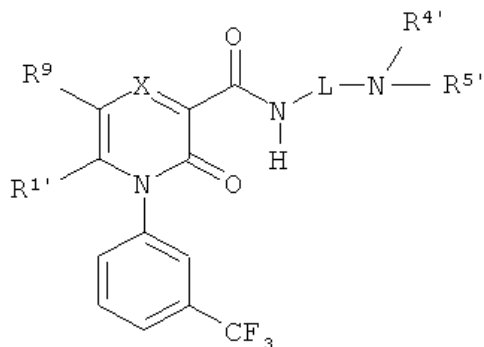
X представляет собой N или CR^2 , где R^2 представляет собой H или фторо;

R^3 представляет собой фенильную группу, замещенную одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора и трифторметила;

L представляет собой C_2 - C_4 алкилен;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R^4 и R^5 могут быть связаны вместе таким образом, что группа NR^4R^5 вместе представляет собой 5- или 6-членную циклическую группу; или его соль.

19. Соединение формулы (VIII') или его соль



(VIII')

где $R^{1'}$ представляет собой C_1 - C_4 алкил;

X представляет собой N или CR^2 , где R^2 представляет собой H или фторо;

L представляет собой C_2 - C_4 алкилен;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R^4 и R^5 могут быть связаны вместе таким образом, что группа NR^4R^5 вместе представляет собой 5- или 6-членное насыщенное или частично насыщенное неароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота и возможно 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атомов кислорода, серы и азота; и

R^9 представляет собой галогено; или его соль.