

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

(21)(22) Заявка: 2016150535, 26.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.05.2014 CN PCT/CN2014/000540

(43) Дата публикации заявки: 03.07.2018 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.12.2016(86) Заявка РСТ:
CN 2015/079753 (26.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/180612 (03.12.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

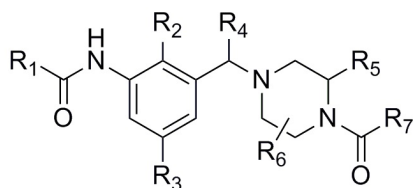
(71) Заявитель(и):

**ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Автор(ы):

**ДЭН Цзин (CN),
ЛЭЙ Хой (CN),
МА Синь (CN),
ЛИНЬ Сичэнь (CN)**(54) **НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



Формула I,

где

R₁ представляет собой:а) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C(O)NHRfRf, CN, CHF₂ и CH₂F, и указанный Rf независимо выбирают из водорода или метила; или

б) 6-членный гетероарил, замещенный двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из i) F и метила, ii) CN и метила, и iii) Cl и метила; или

с) метил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из

i) C₄-C₆ циклоалкила, замещенного OH или двумя F;ii) 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного один или более раз C(O)Ra, OH, CN, оксо или C₁-C₃ алкила, где указанный гетероциклоалкил, содержащий

1 или 2 гетероатома, независимо выбирают из О и N, и указанный Ra представляет собой C₁-C₂ алкил, необязательно замещенный метилом или этилом;

iii) 4-6-членного моноциклического сульфона;

iv) оксазолила или изооксазолила, замещенного метилом;

v) дифторметокси или дифторэтокси; и

vi) NRaSO₂CH₃, где Ra представляет собой C₁-C₂ алкил;

d) C₂-C₅ алкил, замещенный i) SO₂Rb, ii) CF₃, iii) CN, iv) метокси, v) OH, vi) C(O)NRbRb, vii) NRbRc, viii) 5- или 6-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1 О, ix) циклопропила, замещенного CN, или x) O-CHF₂, где Rb представляет собой метил или этил, и Rc представляет собой C(O)CH₃;

e) CH₂-O-Rd, где Rd представляет собой C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный i) метокси, ii) CN, iii) CHF₂ или iv) циклопропилом, замещенным CN;

f) C₃-C₆ циклоалкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из i) NHC(O)CH₃, ii) SO₂CH₃, iii) OH, и iv) C₁-C₃ алкила, замещенного OH;

g) 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий 1 N гетероатом и необязательно второй гетероатом, который представляет собой кислород (О), где указанный гетероциклоалкил замещен SO₂CH₃ или C(O)Re, и указанный Re представляет собой C₁-C₃ алкил; или

h) тетрагидро-2Н-тиопирана 1,1-диоксид;

R₂ представляет собой C₁-C₃ алкил или галоген;

R₃ представляет собой галоген или CN;

R₄ представляет собой Н;

R₅ представляет собой C₁-C₃ алкил;

R₆ представляет собой Н или метил; и

R₇ выбирают из группы, состоящей из:

- C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного метилом;

- метила, замещенного C₃-C₅ циклоалкилом; и

- C₂-C₃ алкила, необязательно замещенного двумя F.

2. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₁ представляет собой

- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 N, где указанный гетероарил необязательно замещен C(O)NH₂ или CN;

- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 N, где указанный гетероарил замещен i) F и метила, или ii) CN и метила;

- C₂-C₃ алкил, замещенный i) SO₂Rb, ii) CF₃, или iii) CN, где Rb представляет собой метил или этил; или

- метил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из

i) C₄-C₆ циклоалкила, замещенного OH или двумя F;

ii) 4- или 5-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C(O)Ra, где указанный гетероциклоалкил содержит 1 О или 1 N, и указанный Ra представляет собой C₁-C₂ алкил;

R₂ представляет собой C₁-C₃ алкил;

R₃ представляет собой галоген или CN;

R₄ представляет собой Н;

R₅ представляет собой C₁-C₃ алкил;

R₆ представляет собой H; и

R₇ представляет собой i) C₄-C₆ циклоалкил или ii) метил, замещенный C₃-C₅ циклоалкилом.

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой пиридинил, замещенный C(O)NHRfRf.

4. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой пиридинил, замещенный CN.

5. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой пиридинил, замещенный i) F и метилом, или ii) CN и метилом.

6. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой этил или пропил, замещенный SO₂Rb, где Rb представляет собой метил или этил.

7. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой этил, замещенный SO₂Rb, где Rb представляет собой метил.

8. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой метил, замещенный тетрагидрофураном.

9. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой метил, замещенный гидроксциклогексилом.

10. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой метил, замещенный дифторциклобутилом.

11. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R₁ представляет собой метил, замещенный ацетилпирролидинином или пропионилазетидином.

12. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-11, где R₂ представляет собой метил.

13. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-12, где R₃ представляет собой Cl или F.

14. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-12, где R₃ представляет собой CN.

15. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-14, где R₄ представляет собой H.

16. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-15, где R₅ представляет собой метил.

17. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-16, где R₆ представляет собой H.

18. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R₇ представляет собой циклопентил.

19. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R₇ представляет собой циклогексил.

20. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R₇ представляет собой метил, замещенный циклопропилом.

21. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-3-(метилсульфонил)пропанамида(E43);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-4-(метилсульфонил)бутанамида(E44);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-3-(этилсульфонил)пропанамид(E46);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклогексанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-3-(метилсульфонил)пропанамид(E50);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-4,4,4-трифторбутанамид(E51);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид(E53);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-4-цианобутанамид(E55);

N-(5-хлор-3-(((S)-4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид(E56);

N-(5-хлор-3-(((S)-4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид(57) ;

N-(5-хлор-3-(((S)-4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((1s,4R)-4-гидроксициклогексил-ацетамид(E61) ;

N-(5-хлор-3-(((S)-4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-ацетамид(E62);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-цианоизоникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-цианоизоникотинамид(E71);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид(E77);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид(E78);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид(E79);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид(E80);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-циано-5-метилникотинамид(E93);

2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-N-(3-(((S)-4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-ацетамид(E109);

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)ацетамид(E127);

(S)-N⁵-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)пиридин-2,5-дикарбоксаид(E136)

(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид; и

(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид;

или его фармацевтически приемлемая соль (E146).

22. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I или его

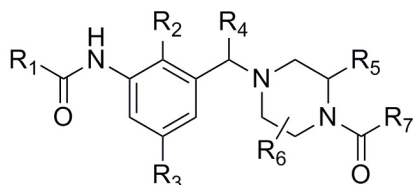
фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-21 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

24. Соединение по любому одному из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний, опосредованных ROR γ .

25. Соединение по п. 24, где воспалительное и аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из рассеянного склероза, анкилозирующего спондилита и псориаза.

26. Соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула IV

где R₁ представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из i) F и метила, ii) CN и метила, и iii) Cl и метила;

R₂ представляет собой C₁-C₃ алкил или галоген;

R₃ представляет собой галоген или CN;

R₄ представляет собой H;

R₅ представляет собой C₁-C₃ алкил;

R₆ представляет собой H или метил; и

R₇ выбирают из группы, состоящей из

- C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного метилом;
- метила, замещенного C₃-C₅ циклоалкилом; и
- C₂-C₃ алкила, необязательно замещенного двумя F.

27. Соединение по п. 26, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(циклопентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид; E73

(S)-5-хлор-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-метилникотинамид; E76

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид;

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид; (E79)

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид; (E80)

(S)-5-хлор-N-(5-циано-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-метилникотинамид; E86

(S)-5-хлор-N-(3-((4-(2,2-дифторбутаноил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-6-метилникотинамид; E87

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-циано-5-метилникотинамид;

(S)-5-хлор-N-(5-фтор-3-((4-изобутирил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)

-6-метилникотинамид; E143

(S)-N-(3-((4-бутирил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-5-хлор-6-метилникотинамид; E144

(S)-5-хлор-N-(5-хлор-3-((4-(циклопропанкарбонил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-метилникотинамид; E145

(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид;

(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид; (E146)

(S)-N-(3-((4-бутирил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-хлор-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид; E148

(S)-5-хлор-N-(3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-6-метилникотинамид; и E151

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2,2-дифторбутаноил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид(E156);

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п. 26 или 27, которое представляет собой (S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 26-28 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

30. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, опосредованного ROR γ , который включает введение человеку, нуждающемуся в этом лечении, эффективного количества (S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклопропилацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Способ по п. 30, где воспалительное или аутоиммунное заболевание, опосредованное ROR γ , представляет собой псориаз.