

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

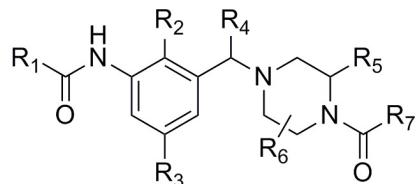
(43) Дата публикации заявки: 03.07.2018 Бюл. № 19

(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 Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН  
ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ  
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)(72) Автор(ы):  
ДЭН Цзин (CN),  
ЛЭЙ Хой (CN),  
МА Синь (CN),  
ЛИНЬ Сичэн (CN)

## (54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



Формула I,

где

R<sub>1</sub> представляет собой:

- а) 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C(O)NHRfRf, CN, CHF<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>F, 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) C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, замещенного OH или двумя F;
  - ii) 4-8-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного один или более раз C(O)Ra, OH, CN, оксо или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, где указанный гетероциклоалкил, содержащий

A

2016150535

RU

R U 2 0 1 6 1 5 0 5 3 5 A

1 или 2 гетероатома, независимо выбирают из O и N, и указанный Ra представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил, необязательно замещенный метилом или этилом;

- iii) 4-6-членного моноциклического сульфона;
- iv) оксазолила или изооксазолила, замещенного метилом;
- v) дифторметокси или дифторэтокси; и
- vi) NRaSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, где Ra представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;
- d) C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкил, замещенный i) SO<sub>2</sub>Rb, ii) CF<sub>3</sub>, iii) CN, iv) метокси, v) OH, vi) C(O)NRbRb,
- vii) NRbRc, viii) 5- или 6-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1 O, ix) циклопропила, замещенного CN, или x) O-CHF<sub>2</sub>, где Rb представляет собой метил или этил, и Rc представляет собой C(O)CH<sub>3</sub>;
- e) CH<sub>2</sub>-O-Rd, где Rd представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный i) метокси, ii) CN, iii) CHF<sub>2</sub> или iv) циклопропилом, замещенным CN;
- f) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из i) NHC(O)CH<sub>3</sub>, ii) SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, iii) OH, и iv) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, замещенного OH;
- g) 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий 1 N гетероатом и необязательно второй гетероатом, который представляет собой кислород (O), где указанный гетероциклоалкил замещен SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или C(O)Re, и указанный Re представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; или
- h) тетрагидро-2Н-тиопирана 1,1-диоксид;

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген или CN;

R<sub>4</sub> представляет собой H;

R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sub>6</sub> представляет собой H или метил; и

R<sub>7</sub> выбирают из группы, состоящей из:

- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного метилом;
- метила, замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкилом; и
- C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного двумя F.

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

R<sub>1</sub> представляет собой

- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 N, где указанный гетероарил необязательно замещен C(O)NH<sub>2</sub> или CN;

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

- C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкил, замещенный i) SO<sub>2</sub>Rb, ii) CF<sub>3</sub>, или iii) CN, где Rb представляет собой метил или этил; или

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

- i) C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, замещенного OH или двумя F;

- ii) 4- или 5-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного C(O)Ra, где указанный гетероциклоалкил содержит 1 O или 1 N, и указанный Ra представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген или CN;

R<sub>4</sub> представляет собой H;

R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;  
R<sub>6</sub> представляет собой H; и  
R<sub>7</sub> представляет собой i) C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или ii) метил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкилом.

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой пиридинил, замещенный C(O)NHRfRf.

4. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой пиридинил, замещенный CN.

5. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой пиридинил, замещенный i) F и метилом, или ii) CN и метилом.

6. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой этил или пропил, замещенный SO<sub>2</sub>Rb, где Rb представляет собой метил или этил.

7. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой этил, замещенный SO<sub>2</sub>Rb, где Rb представляет собой метил.

8. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой метил, замещенный тетрагидрофураном.

9. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой метил, замещенный гидроксициклогексилом.

10. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой метил, замещенный дифторцикlobутилом.

11. Соединение или соль по п. 1 или 2, где R<sub>1</sub> представляет собой метил, замещенный ацетилпирролидинилом или пропионилазетидином.

12. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-11, где R<sub>2</sub> представляет собой метил.

13. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-12, где R<sub>3</sub> представляет собой Cl или F.

14. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-12, где R<sub>3</sub> представляет собой CN.

15. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-14, где R<sub>4</sub> представляет собой H.

16. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-15, где R<sub>5</sub> представляет собой метил.

17. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-16, где R<sub>6</sub> представляет собой H.

18. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R<sub>7</sub> представляет собой циклопентил.

19. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R<sub>7</sub> представляет собой циклогексил.

20. Соединение или соль по любому одному из пп. 1-17, где R<sub>7</sub> представляет собой метил, замещенный циклопропилом.

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

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

RU 2016150535 А

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-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-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-4,4,4-трифторбутанамид(E51);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-(3,3-дифторцикlobутил)ацетамид(E53);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-4-цианобутанамид(E55);  
N-(5-хлор-3-(((S)-4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид(E56);  
N-(5-хлор-3-(((S)-4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид(57) ;  
N-(5-хлор-3-(((S)-4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((1s,4R)-4-гидроксициклогексил-ацетамид(E61) ;  
N-(5-хлор-3-(((S)-4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-((1r,4S)-4-гидроксициклогексил)-ацетамид(E62);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-цианоизоникотинамид;  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-цианоизоникотинамид(E71);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид;  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид(E77);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид;  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6-цианоникотинамид(E78);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид;  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-циано-6-метилникотинамид(E79);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид(E80);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-6- циано-5-метилникотинамид(E93);  
2-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-N-(3-(((S)-4-(цикlopентан-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-ацетамид(E109);  
(S)-N-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)ацетамид(E127);  
(S)-N<sup>5</sup>-(5-хлор-3-((4-(цикlopентанкарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)пиридин-2,5-дикарбоксамид(E136)  
(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид; и  
(S)-N-(5-циано-3-((4-(2-цикlopоприлацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)-2-метилфенил)-5-фтор-6-метилникотинамид;  
или его фармацевтически приемлемая соль (E146).  
22. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I или его

RU 2016150535 А

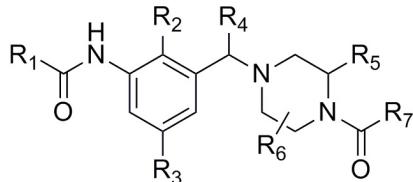
фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-21 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

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 $\gamma$ .

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 R<sub>1</sub> 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;

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген или CN;

R<sub>4</sub> представляет собой H;

R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sub>6</sub> представляет собой H или метил; и

R<sub>7</sub> выбирают из группы, состоящей из

- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного метилом;

- метила, замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкилом; и

- C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного двумя F.

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

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

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

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

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

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

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

(S)-5-хлор-N-(5-циано-3-((4-(2-цикlopропилацетил)-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-цикlopропилацетил)-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-метилпiperазин-1-ил)метил)-5-фтор-2-метилфенил)-5-хлор-6-метилникотинамид; E144

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

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

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

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

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

(S)-N-(5-хлор-3-((4-(2,2-дифторбутаноил)-3-метилпiperазин-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-циклогексапирапиран-1-ил)метил)-3-метилпiperазин-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 $\gamma$ , который включает введение человеку, нуждающемуся в этом лечении, эффективного количества (S)-N-(5-хлор-3-((4-(2-циклогексапирапиран-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 $\gamma$ , представляет собой псориаз.