



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018112312, 20.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

(43) Дата публикации заявки: 23.10.2019 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.04.2018

(86) Заявка PCT:  
EP 2016/072216 (20.09.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/050714 (30.03.2017)

Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

## ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ (N2) ЛИМИТЕД (GB)

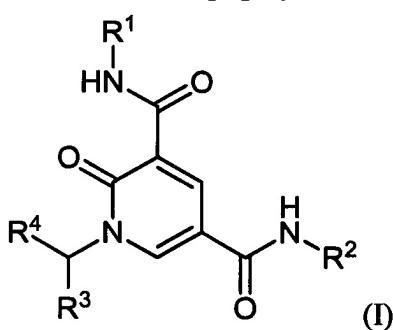
(72) Автор(ы):

АТКИНСОН Стивен Джон (GB),  
ДЕМОН Эммануэль Юбер (GB),  
ХАРРИСОН Ли Эндрю (GB),  
ХЭЙХАУ Томас Джордж Кристофер (GB),  
ХАУС Дэвид (GB),  
ЛИНДОН Мэттью Дж. (GB),  
ПРЕСТОН Александр Дж. (GB),  
СИАЛ Джонатан Томас (GB),  
УОЛЛ Иан Дэвид (GB),  
ВАТСОН Роберт Дж. (GB),  
ВУЛВЕН Джеймс Майкл (GB)

(54) ПИРИДИНОНДИКАРБОКСАМИДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА

### (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы (I)



или его соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил или циклопропил;

$R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_n-C_{4-10}$ гетероциклик или  $-(CH_2)_p-O-C_{4-10}$ гетероциклик, где каждый  $C_{4-10}$ гетероциклик возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогено,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-4}$ циклоалкила,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-OR^5$ ,  $-OCH_2CH_2OR^5$ ,  $-CH_2OR^5$ ,  $-CH_2CH_2OR^5$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CH_2NR^6R^7$ ,  $-CH_2CH_2$

$\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , оксо,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ,  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ;

$\text{R}^3$  представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен одной, двумя или тремя группами  $\text{R}^8$ , которые могут быть одинаковыми или разными); б)  $\text{C}_{5-6}$ гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена  $-\text{C}_{1-3}\text{алкилом}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкокси}$  или галогено); в)  $\text{C}_{9-11}$ гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $-\text{C}_{1-3}\text{алкил-}\text{R}^9$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{-3алкил-}\text{R}^9$ , галогено, оксо и циано); или г) группу  $-(\text{CH}_2)_m\text{-фенил}$ ;

$\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ , циклопропил,  $-\text{CH}_2\text{OR}^{10}$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ ;

$\text{R}^5$  представляет собой  $-\text{H}$  или  $-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ;

$\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  каждый независимо выбран из  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ ,  $\text{COC}_{1-3}\text{алкила}$  и  $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ ; либо  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием  $\text{C}_{4-7}$ гетероциклица, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из атома азота, кислорода и серы и возможно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ ,  $-\text{OH}$  и фторо;

$\text{R}^8$  представляет собой  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , галогено,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{-6алкил-}\text{R}^9$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{алкил-}\text{R}^9$ ,  $-\text{OC}_6$  гетероциклик,  $-\text{OCH}_2\text{C}_6$ гетероциклик,  $-\text{CH}_2\text{C}_6$ гетероциклик,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6$ гетероциклик,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$  или  $-\text{SOR}^{10}$ ;

$\text{R}^9$  представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^{10}$  представляет собой  $-\text{H}$  или  $-\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ;

$\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  каждый независимо выбран из  $-\text{H}$  и  $-\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ ; либо  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием  $\text{C}_{4-7}$ гетероциклица, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из атома азота, кислорода и серы и возможно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$ ,  $-\text{OH}$  и фторо;

$n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;

$m$  представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

$p$  представляет собой целое число, выбранное из 2 и 3.

2. Соединение или его соль по п. 1, где  $\text{R}^1$  представляет собой метил.

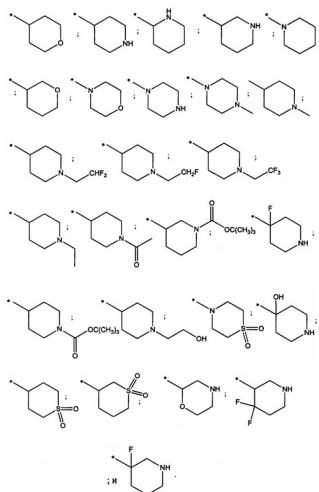
3. Соединение или его соль по п. 1 или 2, где  $\text{R}^2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-10}$  гетероциклик, и  $\text{C}_{4-10}$ гетероциклик выбран из тетрагидро-2Н-пиринила, пиперидинила, азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидро-2Н-тиопиринила, тетрагидротиофенила, тиоморфолинила и 2-оксабицикло [4.2.0]октанила, возможно замещенных одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогено,  $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$ , фенила,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , оксо,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и -C(O)R<sup>5</sup>.

4. Соединение или его соль по п. 3, где R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-10</sub> гетероциклик, и C<sub>4-10</sub>гетероциклик представляет собой пиперидинил или морфолинил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогено, C<sub>1-4</sub>алкила, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OR<sup>5</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, оксо, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и -C(O)R<sup>5</sup>.

5. Соединение или его соль по п. 4, где пиперидинил или морфолинил возможно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фторо, метила, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> и -C(O)CH<sub>3</sub>.

6. Соединение или его соль по п. 3, где C<sub>4-10</sub>гетероциклик выбран из:



где \* обозначает точку присоединения.

7. Соединение или его соль по любому из пп. 1-6, где n равно 3.

8. Соединение или его соль по любому из пп. 1-7, где R<sup>3</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный одной или двумя группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из галогено, групп O-C<sub>1-6</sub>алкил-R<sup>9</sup> и -C<sub>1-6</sub> алкил-R<sup>9</sup>.

9. Соединение или его соль по п. 8, где R<sup>3</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный одной или двумя группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из фторо, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и метила.

10. Соединение или его соль по любому из пп. 1-7, где R<sup>3</sup> представляет собой незамещенный индолил.

11. Соединение или его соль по любому из пп. 1-10, где R<sup>4</sup> представляет собой -H или метил.

12. Соединение или его соль по любому из пп. 1-11, где p равно 2.

13. Соединение или его соль по любому из пп. 1-12, где R<sup>5</sup> и R<sup>10</sup> каждый независимо выбран из -H и метила.

14. Соединение, выбранное из примеров 1-91 или его соль.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п. 15 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п. 15 вместе с одним или более другим терапевтически активным агентом.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15 для применения в терапии.
19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15 для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена.
20. Соединение для применения по п. 19, где заболевание или состояние представляет собой острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние.
21. Соединение для применения по п. 20, где острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит.
22. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п. 15 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена.
23. Способ лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор бромодомена у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п. 15.
24. Способ лечения по п. 23, где заболевание или состояние представляет собой острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние.
25. Способ лечения по п. 23, где острое или хроническое аутоиммунное и/или воспалительное состояние представляет собой ревматоидный артрит.
26. Способ лечения по любому из пп. 23-25, где субъект представляет собой человека.