

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

(21)(22) Заявка: 2018114705, 03.10.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.10.2015 US 62/237,002

(43) Дата публикации заявки: 07.11.2019 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.05.2018(86) Заявка РСТ:  
EP 2016/073532 (03.10.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/060180 (13.04.2017)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**ГЛАКСОСМИТКЛАЙН  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ (N2)  
ЛИМИТЕД (GB)**

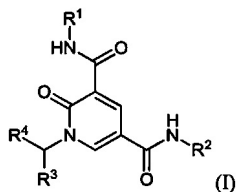
(72) Автор(ы):

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

(54) Соединения 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида 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  $-CH_3$ ,  $C_{2-6}$ алкил, возможно замещенный атомами фтора в количестве вплоть до пяти,  $-C_{2-6}$ алкил- $OR^5$ ,  $-C_{2-6}$ алкил- $NR^5R^6$ ,  $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ алкил,  $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ ,  $-(CH_2)_mCN$ ,  $-(CH_2)_mCO_2R^5$ ,  $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$  или  $-(CH_2)_nC_{5-6}$ гетероарил, где  $C_{5-6}$ гетероарил возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогено,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-4}$ циклоалкила и  $-OR^5$ ;

 $R^3$  представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен

одной, двумя или тремя группами  $R^9$ , которые могут быть одинаковыми или разными); б)  $C_{5-6}$ гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{3-4}$ циклоалкилом,  $C_{1-3}$ алкокси или галогено); в)  $C_{9-11}$ гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $-C_{1-3}$ алкил- $R^{10}$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OC_{2-3}$ алкил- $R^{10}$ , галогено, оксо и  $-CN$ ); или г)  $-(CH_2)_q$ -фенил;

$R^4$  представляет собой  $-H$ ,  $C_{1-4}$  алкил, циклопропил,  $-CH_2OR^{11}$  или  $-CH_2CH_2OR^{11}$ ;

$R^5$  и  $R^6$  каждый независимо выбран из  $-H$ ,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{2-4}$ алкил- $OC_{0-3}$ алкила;

$R^9$  представляет собой  $-NR^{12}R^{13}$ , атом фтора,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CO_2R^{11}$ ,  $-C(O)C_{1-3}$ алкил,  $-OH$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-O-C_{2-6}$ алкил- $R^{10}$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-C_{1-6}$ алкил- $R^{10}$ ,  $-OC_{4-7}$ гетероциклил,  $-OCH_2C_{4-7}$ гетероциклил,  $-CH_2C_{4-7}$ гетероциклил,  $-CH_2CH_2C_{4-7}$ гетероциклил,  $-NHC(O)R^{11}$ ,  $-SO_2R^{11}$  или  $-SOR^{11}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $-H$ ,  $-OR^{11}$  или  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$R^{11}$  представляет собой  $-H$  или  $C_{1-3}$ алкил;

$R^{12}$  и  $R^{13}$  каждый независимо выбран из  $-H$  и  $C_{1-3}$ алкила; либо  $R^{12}$  и  $R^{13}$  могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-7}$ гетероциклила, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-3}$  алкила,  $-OH$  и атома фтора.

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

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

$q$  представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

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

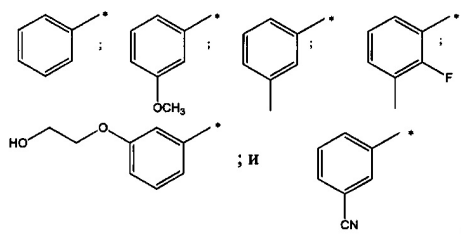
3. Соединение или его соль по п. 1 или 2, где  $R^2$  выбран из метила, этила, пропила, изо-пропила, бутила,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OR^5$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OR^5$ ,  $-CH_2CH(CH_3)OR^5$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^5$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^5R^6$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$ ,  $-(CH_2)_mSO_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$ ,  $-(CH_2)_mCN$ ,  $-(CH_2)_mCO_2R^5$ ,  $-(CH_2)_mCF_3$  и  $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$ .

4. Соединение или его соль по п. 1 или 2, где  $R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_n$  $C_{5-10}$ гетероарил, где  $C_{5-10}$ гетероарил представляет собой имидазолил, пиридинил или пиазолил.

5. Соединение или его соль по любому из пп. 1-4, где  $R^3$  представляет собой фенил, возможно замещенный одной или двумя группами  $R^9$ , выбранными из атома фтора,  $-CN$ ,  $-OCH_3$  и  $-OC_{1-6}$ алкил- $R^{10}$ .

6. Соединение или его соль по п. 5, где  $R^3$  представляет собой незамещенный фенил.

7. Соединение или его соль по п. 5, где  $R^3$  выбран из:



где \* обозначает точку присоединения к алкильному остатку.

8. Соединение или его соль по любому из пп. 1-4, где  $R^3$  представляет собой незамещенный индолил.

9. Соединение или его соль по любому из пп. 1-8, где  $R^4$  представляет собой -H или метил.

10. Соединение или его соль по любому из пп. 1-9, где  $R^{10}$  представляет собой  $-OR^{11}$ .

11. Соединение или его соль по любому из пп. 1-10, где  $R^{11}$  представляет собой -H.

12. Соединение или его соль по любому из пп. 1-11, где n равно 2 или 3.

13. Соединение или его соль по любому из пп. 1-12, где m равно 2 или 3.

14. Соединение, выбранное из примеров 1-58, 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 один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

17. Комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п. 15 вместе с одним или более чем одним 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, как определено в 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.