

RU 2018114705 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2018 114 705⁽¹³⁾ A

(51) МПК
C07D 401/14 (2006.01)

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
ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ (N2)
ЛИМИТЕД (GB)

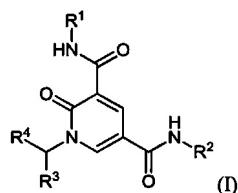
(72) Автор(ы):

АТКИНСОН Стивен Джон (GB),
ДЕМОН Эммануэль Юбер (GB),
ХАРИСОН Ли Эндрю (GB),
ХЭЙХАУ Томас Джордж Кристофер (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) Соединения 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамида в качестве ингибиторов бромодомена

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



или его соль,

где

R¹ представляет собой C₁₋₃алкил или циклопропил;

R² представляет собой -CH₃, C₂₋₆алкил, возможно замещенный атомами фтора в количестве вплоть до пяти, -C₂₋₆алкил-OR⁵, -C₂₋₆алкил-NR⁵R⁶, -(CH₂)_mSO₂C₁₋₃алкил, -(CH₂)_mC(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R⁵, -(CH₂)_mNHCO₂C(CH₃)₃ или -(CH₂)_nC₅₋₆гетероарил, где C₅₋₆гетероарил возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогено, C₁₋₄алкила, C₃₋₄циклоалкила и -OR⁵;

R³ представляет собой а) фенил (который может быть незамещенным или замещен

RU 2018114705 A

одной, двумя или тремя группами R⁹, которые могут быть одинаковыми или разными); б) C₅₋₆гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена C₁₋₃алкилом, C₃₋₄циклоалкилом, C₁₋₃алкокси или галогено); в) C₉₋₁₁гетероарильную группу (которая может быть незамещенной или замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из -C₁₋₃алкил-R₁₀, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OC₂₋₃алкил-R¹⁰, галогено, оксо и -CN); или г) -(CH₂)_q-фенил;

R⁴ представляет собой -H, C₁₋₄ алкил, циклопропил, -CH₂OR¹¹ или -CH₂CH₂OR¹¹;

R⁵ и R⁶ каждый независимо выбран из -H, C₁₋₃ алкила и C₂₋₄алкил-OC₀₋₃алкила;

R⁹ представляет собой -NR¹²R¹³, атом фтора, -CN, -CH₂CN, -CO₂R¹¹, -C(O)C₁₋₃алкил, -OH, -OCHF₂, -OCF₃, -O-C₂₋₆алкил-R¹⁰, -OCH₃, -OCH₂CH₂NR¹²R¹³, -C₁₋₆алкил-R¹⁰, -OC₄₋₇гетероциклик, -OCH₂C₄₋₇гетероциклик, -CH₂C₄₋₇гетероциклик, -CH₂CH₂C₄₋₇гетероциклик, -NHC(O)R¹¹, -SO₂R¹¹ или -SOR¹¹;

R¹⁰ представляет собой -H, -OR¹¹ или -NR¹²R¹³;

R¹¹ представляет собой -H или C₁₋₃алкил;

R¹² и R¹³ каждый независимо выбран из -H и C₁₋₃алкила; либо R¹² и R¹³ могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием C₄₋₇гетероциклила, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃ алкила, -OH и атома фтора.

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

н 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 R¹ представляет собой метил.

3. Соединение или его соль по п. 1 или 2, где R² выбран из метила, этила, пропила, изо-пропила, бутила, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR⁵, -CH₂CH₂CH₂OR⁵, -CH₂CH(CH₃)OR⁵, -CH₂CH₂CH(CH₃)OR⁵, -CH₂CH₂CH(CH₃)NR⁵R⁶, -CH₂CH₂CH₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_mSO₂CH₃, -(CH₂)_mC(O)NHCH₃, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R⁵, -(CH₂)_mCF₃ и -(CH₂)_mNHCO₂C(CH₃)₃.

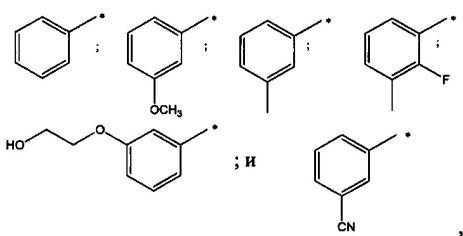
4. Соединение или его соль по п. 1 или 2, где R² представляет собой -(CH₂)_nC₅₋₁₀гетероарил, где C₅₋₁₀гетероарил представляет собой имидазолил, пиридинил или пиразолил.

5. Соединение или его соль по любому из пп. 1-4, где R³ представляет собой фенил, возможно замещенный одной или двумя группами R⁹, выбранными из атома фтора, -CN, -OCH₃ и -OC₁₋₆алкил-R¹⁰.

6. Соединение или его соль по п. 5, где R³ представляет собой незамещенный фенил.

7. Соединение или его соль по п. 5, где R³ выбран из:

R U 2018114705 A



где * обозначает точку присоединения к алкильному остатку.

8. Соединение или его соль по любому из пп. 1-4, где R³ представляет собой незамещенный индолил.

9. Соединение или его соль по любому из пп. 1-8, где R⁴ представляет собой -Н или метил.

10. Соединение или его соль по любому из пп. 1-9, где R¹⁰ представляет собой -OR¹¹.

11. Соединение или его соль по любому из пп. 1-10, где R¹¹ представляет собой -Н.

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.