

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016104044, 09.07.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.07.2013 US 61/844,540

(43) Дата публикации заявки: 15.08.2017 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.02.2016(86) Заявка РСТ:
IB 2014/062983 (09.07.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/004618 (15.01.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ (НО.2)
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

БЕРДЖЕСС Жоэлль Лоррейн (US),
НАЙТ Стивен Дэвид (US)

A

4

2016104044

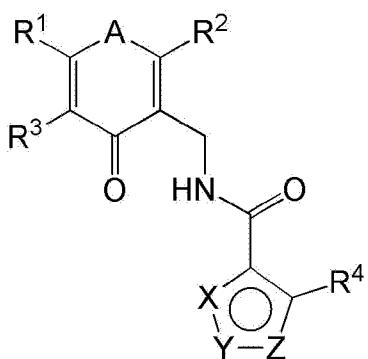
RU

R U 2 0 1 6 1 0 4 0 4 4 A

(54) ИНГИБИТОРЫ УСИЛИТЕЛЯ ZESTE ГОМОЛОГА 2

(57) Формула изобретения

1. Соединение в соответствии с формулой (I):



(I)

в которой:

A представляет собой O или NH;

X представляет собой O, N, S, CR⁶ или NR⁷;Y представляет собой O, N, S, CR⁶ или NR⁷;Z представляет собой CR⁵ или NR⁸; где в случае, когда X представляет собой O, S или NR⁷, Y представляет собой N или CR⁶, и Z представляет собой CR⁵; в случае, когда

Y представляет собой O, S или NR⁷, X представляет собой N или CR⁶, и Z представляет собой CR⁵; и в случае, когда Z представляет собой NR⁸, Y представляет собой N или CR⁶, и X представляет собой N или CR⁶;

R¹, R² и R³ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила, гидрокси(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-, R^aO(O)CNH(C₁-C₄)алкил-, (C₆-C₁₀)бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C₁-C₄)алкил-, арила, арил(C₁-C₄)алкила, гетероарила, гетероарил(C₁-C₄)алкила, галогена, циано, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)NR^aNR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, нитро, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a и -OC(O)NR^aR^b, где каждый (C₃-C₈)циклоалкил, (C₆-C₁₀)бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, гидроксилом, галогеном, нитро, (C₁-C₄)алкилом, циано, (C₁-C₄)алкокси, -NR^aR^b или -CO₂R^a;

R⁴ выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)алкила, гидроксила, галогена, циано, (C₃-C₆)циклоалкила, гетероциклоалкила, -NR^aR^b, галоген(C₁-C₃)алкила и гидрокси(C₁-C₃)алкила;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из (C₄-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, (C₃-C₈)алкокси, (C₄-C₈)циклоалкила, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₂)алкил-, (C₃-C₈)циклоалкилокси-, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C₁-C₂)алкил-, гетероциклоалкилокси-, арила, гетероарила и -NR^aR^b, где указанный (C₄-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкенил, (C₃-C₈)алкокси, (C₄-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₂)алкил-, (C₃-C₈)циклоалкилокси-, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил(C₁-C₂)алкил-, гетероциклоалкилокси-, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, нитро, (C₁-C₃)алкилом, R^aR^bN(C₁-C₃)алкил-, R^aO(C₁-C₃)алкил-, (C₃-C₈)циклоалкилом, циано, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом, где указанный (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1 или 2 раза, независимо, галогеном, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, -CO(C₁-C₄)алкилом, -CO₂(C₁-C₄)алкилом, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, гидроксилом, оксо, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-; или любые два необязательных заместителя на указанном (C₂-C₈)алкиле, взятые вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, представляют собой 5-8-членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо необязательно замещено 1 или 2 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, -CO(C₁-C₄)алкилом, -CO₂(C₁-C₄)алкилом, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, гидроксилом, оксо, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₄

)алкокси, $-B(OH)_2$, (C_3-C_8) циклоалкила, (C_3-C_8) циклоалкил(C_1-C_4)алкил-, (C_6-C_{10}) бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C_1-C_4)алкил-, арила, арил(C_1-C_4)алкила, гетероарила, гетероарил(C_1-C_4)алкила, циано, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, нитро, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1-C_4)$ алкил-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ и $-OC(O)NR^aR^b$, где каждый циклоалкил, бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-O-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-S-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-, (C_1-C_4) алкил-гетероциклоалкил-, галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_3-C_8) циклоалкилом, галоген(C_1-C_6)алкилом, циано, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, нитро, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, арил(C_1-C_4)алкилом или гетероарил(C_1-C_4)алкилом;

R^7 выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила, (C_3-C_8) циклоалкил(C_1-C_4)алкил-, (C_6-C_{10}) бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C_1-C_4)алкил-, арила, арил(C_1-C_4)алкила, гетероарила, гетероарил(C_1-C_4)алкила, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$ и $R^aR^bN(C_1-C_4)$ алкил-, где каждый циклоалкил, бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-O-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-S-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-, (C_1-C_4) алкил-гетероциклоалкил-, галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_3-C_8) циклоалкилом, галоген(C_1-C_6)алкилом, циано, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, нитро, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, арил(C_1-C_4)алкилом или гетероарил(C_1-C_4)алкилом;

R^8 выбирают из группы, состоящей из (C_4-C_8) алкила, (C_4-C_8) циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C_1-C_2)алкил-, арила и гетероарила, где указанный (C_4-C_8) алкил, (C_4-C_8) циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил(C_1-C_2)алкил-, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, нитро, (C_1-C_3) алкилом, $R^aR^bN(C_1-C_3)$ алкил-, $R^aO(C_1-C_3)$ алкил-, (C_3-C_8) циклоалкилом, циано, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, арилом или гетероарилом;

каждый R^c представляет собой независимо $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ или $-CO_2R^a$;

R^a и R^b представляют собой каждый независимо водород, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси(C_1-C_4)алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, арил(C_1-C_4)алкил-, гетероарил(C_1-C_4)алкил-, или гетероарил, где любой указанный циклоалкил,

гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(а) 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, гидроксилом, (C_1 - C_4)алкокси, амино, -NH(C_1 - C_4)алкилом, -N((C_1 - C_4)алкил)₂, (C_1 - C_4)алкилом, галоген(C_1 - C_4)алкилом, -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_4)алкилом, -CONH₂, -CONH(C_1 - C_4)алкилом, -CON((C_1 - C_4)алкил)₂, -SO₂(C_1 - C_4)алкилом, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C_1 - C_4)алкилом или -SO₂N((C_1 - C_4)алкил)₂;

или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 раза, независимо, (C_1 - C_4)алкилом, галоген(C_1 - C_4)алкилом, амино, -NH(C_1 - C_4)алкилом, -N((C_1 - C_4)алкил)₂, гидроксилом, оксо, (C_1 - C_4)алкокси или (C_1 - C_4)алкокси(C_1 - C_4)алкил-, где указанное кольцо необязательно сконденсировано с (C_3 - C_8)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

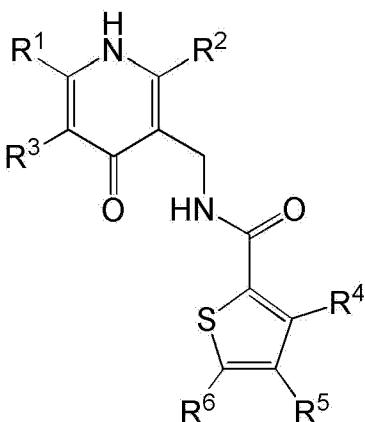
или R^a и R^b, взятые с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 6-10-членную мостиковую бициклическую кольцевую систему, необязательно сконденсированную с (C_3 - C_8)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой NH, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой O, S или NR⁷; Y представляет собой N или CR⁶; и Z представляет собой CR⁵, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представленное формулой (II)(a):



(II) (a)

в которой:

R¹, R² и R³ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_4)алкокси, (C_1 - C_8)алкила, (C_1 - C_4)алкокси(C_1 - C_4)алкил-, галоген(C_1 - C_4)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкила, гидрокси(C_1 - C_4)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкил(C_1 - C_4)алкил-, R^aO(O)CNH(C_1 - C_4)алкил-, (C_6 - C_{10})бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C_1 - C_4)алкил-, арила, арил(C_1 - C_4)алкила, гетероарила, гетероарил(C_1 - C_4)алкила, галогена, циано, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)NR^aNR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, нитро,

$\text{-NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, -OR^a , -OC(O)R^a и $\text{-OC(O)NR}^a\text{R}^b$, где каждый ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкил, ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, гидроксилом, галогеном, нитро, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкилом, циано, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, $\text{-NR}^a\text{R}^b$ или $\text{-CO}_2\text{R}^a$;

R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкила, гидроксила, галогена, циано, ($\text{C}_3\text{-C}_6$)циклоалкила, гетероциклоалкила, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, галоген($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкила и гидрокси($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из ($\text{C}_4\text{-C}_8$)алкила, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)алкокси, ($\text{C}_4\text{-C}_8$)циклоалкила, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкилокси-, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси-, арила, гетероарила и $\text{-NR}^a\text{R}^b$, где указанный ($\text{C}_4\text{-C}_8$)алкил, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)алкокси, ($\text{C}_4\text{-C}_8$)циклоалкил, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкилокси-, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси-, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, -OR^a , $\text{-NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NHCO}_2\text{R}^a$, нитро, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкилом, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкил-}$, $\text{R}^a\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкил-}$, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкилом, циано, $\text{-CO}_2\text{R}^a$, $\text{-C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, арилом или гетероарилом;

R^6 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, -B(OH)_2 , ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкила, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил-, ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил-, арила, арил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкила, гетероарила, гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкила, циано, -C(O)R^a , $\text{-CO}_2\text{R}^a$, $\text{-C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-C(O)NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$, -SR^a , -S(O)R^a , $\text{-SO}_2\text{R}^a$, $\text{-SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, нитро, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкил-}$, $\text{-NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{NR}^a\text{C(O)OR}^a$, где каждый циклоалкил, бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, $\text{R}^c\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил-O-}$, $\text{R}^c\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил-S-}$, $\text{R}^c\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил-}$, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил-гетероциклоалкил-, галогеном, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилом, ($\text{C}_3\text{-C}_8$)циклоалкилом, галоген($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилом, циано, -C(O)R^a , $\text{-CO}_2\text{R}^a$, $\text{-C(O)NR}^a\text{R}^b$, -SR^a , -S(O)R^a , $\text{-SO}_2\text{R}^a$, $\text{-SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, нитро, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, -OR^a , -OC(O)R^a , $\text{-OC(O)NR}^a\text{R}^b$, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, арил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкилом или гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкилом;

каждый R^c представляет собой независимо -S(O)R^a , $\text{-SO}_2\text{R}^a$, $\text{-NR}^a\text{R}^b$, $\text{-NR}^a\text{C(O)OR}^a$, $\text{-NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ или $\text{-CO}_2\text{R}^a$;

R^a и R^b представляют собой каждый независимо водород, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил-, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, арил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил-, гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил- или гетероарил, где любой указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, гидроксилом, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси, амино, $\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{)алкил}$ ом,

-N((C₁-C₄)алкил)₂, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄)алкилом, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄)алкилом, -CON((C₁-C₄)алкил)₂, -SO₂(C₁-C₄)алкилом, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄)алкилом или -SO₂N((C₁-C₄)алкил)₂;

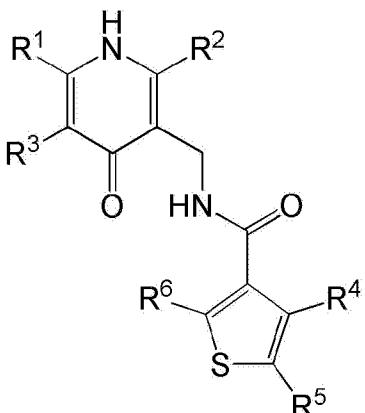
или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, амино, -NH(C₁-C₄)алкилом, -N((C₁-C₄)алкил)₂, гидроксилом, оксо, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, где указанное кольцо необязательно сконденсировано с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

или R^a и R^b, взятые с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 6-10-членную мостиковую бициклическую кольцевую систему, необязательно сконденсированную с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1 или 2, где Y представляет собой O, S или NR⁷; X представляет собой N или CR⁶; и Z представляет собой CR⁵, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, представленное формулой (III)(a):



(III) (a)

в которой:

R¹, R² и R³ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила, гидрокси(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-, R^aO(O)CNH(C₁-C₄)алкил-, (C₆-C₁₀)бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C₁-C₄)алкил-, арила, арил(C₁-C₄)алкила, гетероарила, гетероарил(C₁-C₄)алкила, галогена, циано, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)NR^aNR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, нитро, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a и -OC(O)NR^aR^b, где каждый (C₃-C₈)циклоалкил, (C₆-C₁₀)бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или

гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, гидроксилом, галогеном, нитро, (C_1 - C_4)алкилом, циано, (C_1 - C_4)алкокси, $-NR^aR^b$ или $-CO_2R^a$;

R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_3)алкокси, (C_1 - C_3)алкила, гидроксила, галогена, циано, (C_3 - C_6)циклоалкила, гетероциклоалкила, $-NR^aR^b$, галоген(C_1 - C_3)алкила и гидрокси(C_1 - C_3)алкила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из (C_4 - C_8)алкила, (C_3 - C_8)алкокси, (C_4 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_8)циклоалкилокси-, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси-, арила, гетероарила и $-NR^aR^b$, где указанный (C_4 - C_8)алкил, (C_3 - C_8)алкокси, (C_4 - C_8)циклоалкил, (C_3 - C_8)циклоалкилокси-, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилокси-, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, нитро, (C_1 - C_3)алкилом, $R^aR^bN(C_1-C_3)alkil-$, $R^aO(C_1-C_3)alkil-$, (C_3 - C_8)циклоалкилом, циано, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, арилом или гетероарилом;

R^6 выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1 - C_8)алкила, (C_1 - C_4)алкокси, $-B(OH)_2$, (C_3 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_8)циклоалкил(C_1 - C_4)алкил-, (C_6 - C_{10})бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C_1 - C_4)алкил-, арила, арил(C_1 - C_4)алкила, гетероарила, гетероарил(C_1 - C_4)алкила, циано, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aNR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, нитро, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1-C_4)alkil-$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ и $-OC(O)NR^aR^b$, где каждый циклоалкил, бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, $R^c-(C_1-C_6)alkil-O-$, $R^c-(C_1-C_6)alkil-S-$, $R^c-(C_1-C_6)alkil-$, (C_1 - C_4)алкил-гетероциклоалкил-, галогеном, (C_1 - C_6)алкилом, (C_3 - C_8)циклоалкилом, галоген(C_1 - C_6)алкилом, циано, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, нитро, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, арил(C_1 - C_4)алкилом или гетероарил(C_1 - C_4)алкилом;

каждый R^c представляет собой независимо $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$ или $-CO_2R^a$; и

R^a и R^b представляют собой каждый независимо водород, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси(C_1 - C_4)алкил-, (C_3 - C_{10})циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, арил(C_1 - C_4)алкил-, гетероарил(C_1 - C_4)алкил- или гетероарил, где любой указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, гидроксилом, (C_1 - C_4)алкокси, амино, $-NH(C_1-C_4)alkil$, $-N((C_1-C_4)alkil)_2$, (C_1 - C_4)алкилом, галоген(C_1 - C_4)алкилом, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)alkil$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)alkil$, $-CON((C_1-C_4)alkil)_2$, $-SO_2(C_1-C_4)alkil$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4)alkil$ или $-SO_2N((C_1-C_4)alkil)_2$;

или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы, где указанное кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, амино, -NH(C₁-C₄)алкилом, -N((C₁-C₄)алкил)₂, гидроксилом, оксо, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, где указанное кольцо необязательно сконденсировано с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

или R^a и R^b, взятые с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой 6-10-членную мостиковую бициклическую кольцевую систему, необязательно сконденсированную с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарильным кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1 или 2, где Z представляет собой NR⁸; Y представляет собой N или CR⁶; и X представляет собой N или CR⁶, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, где R¹, R² и R³ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, галоген(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила, гидрокси(C₁-C₄)алкила, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-, (C₁-C₄)алкилO(O)CNH(C₁-C₄)алкил-, амино, -NH(C₁-C₄)алкила, -N((C₁-C₄)алкил)₂, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C₁-C₄)алкил-, арила, арил(C₁-C₄)алкил-, гетероарила и гетероарил(C₁-C₄)алкил-, где каждый (C₃-C₈)циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1 или 2 раза, независимо, гидроксилом, галогеном, нитро, (C₁-C₄)алкилом, циано, (C₁-C₄)алкокси, -NH(C₁-C₄)алкилом, -N((C₁-C₄)алкил)₂ или -CO₂(C₁-C₄)алкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.8, где R¹, R² и R³ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, галоген(C₁-C₄)алкила, гидрокси(C₁-C₄)алкила, амино, -NH(C₁-C₄)алкила и -N((C₁-C₄)алкил)₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где R¹ и R² представляют собой каждый независимо (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где R¹ и R² представляют собой каждый метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где R³ представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где R⁴ выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила, гидроксила, галогена, галоген(C₁-C₃)алкила и гидрокси(C₁-C₃)алкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.13, где R⁴ выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₃)алкила и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.14, где R⁴ представляет собой метил или хлор, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.14, где R⁴ представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, где R⁵ выбирают из группы, состоящей из (C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, гетероциклоалкила, -NH((C₃-C₆)циклоалкил), -N((C₁-C₃)алкил)((C₃-C₆)циклоалкил), -NH(гетероциклоалкил) и -N((C₁-C₃)алкил)(гетероциклоалкил), где любой указанный (C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, гетероциклоалкил или (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 раза, независимо, галогеном, гидроксилом, (C₁-C₃)алкокси, амино, -NH(C₁-C₃)алкилом, -N((C₁-C₃)алкил)₂, (C₁-C₃)алкилом, (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкил-, амино(C₁-C₃)алкил-, ((C₁-C₃)алкил)NH(C₁-C₃)алкил-, ((C₁-C₃)алкил)₂N(C₁-C₃)алкил-, (C₃-C₈)циклоалкилом, циано, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, фенилом или гетероарилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17, где R⁵ выбирают из группы, состоящей из (C₃-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкилокси- и гетероциклоалкилокси-, каждый из которых необязательно замещен гидроксилом, (C₁-C₃)алкокси, амино, -NH(C₁-C₃)алкилом, -N((C₁-C₃)алкил)₂, (C₁-C₃)алкилом, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, фенилом или гетероарилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.17, где R⁵ выбирают из группы, состоящей из циклопентилокси, циклогексилокси, пирролидинилокси, пиперидинилокси и тетрагидропиранилокси, каждый из которых необязательно замещен гидроксилом, (C₁-C₃)алкокси, амино, -NH(C₁-C₃)алкилом, -N((C₁-C₃)алкил)₂, (C₁-C₃)алкилом, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, фенилом, фуранилом, тиенилом, пирролилом, имидазолилом, пиразолилом, триазолилом, тетразолилом, оксазолилом, тиазолилом, изоксазолилом, изотиазолилом, оксадиазолилом, тиадиазолилом, пиридинилом, пиридазинилом, пиразинилом или пиrimидинилом, где R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил или фенил(C₁-C₂)алкил, и R^b представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой -NR^aR^b, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.20, где R^a представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, и R^b представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.20, где R^a представляет собой циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен амино, -NH(C₁-C₄)алкилом или -N((C₁-C₄)алкил)₂, и R^b представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, где R⁶ выбирают из группы, состоящей из водорода, -SO₂(C₁-C₄)алкила, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₄)алкокси, фенила, гетероарила и циано, где указанный фенил или гетероарильная группа необязательно замещен(a) 1

или 2 раза, независимо, (C_1-C_4) алкокси, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1-C_4)$ алкил-, (C_1-C_4) алкилгетероциклоалкил-, галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_3-C_8) циклоалкилом или гетероциклоалкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, где R^6 представляет собой водород, галоген, (C_1-C_4) алкил или (C_1-C_4) алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.23, где R^6 представляет собой водород, фтор, хлор или бром, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.1, где R^7 выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, фенила и гетероарила, где указанный фенил или гетероарильная группа необязательно замещен(а) 1 или 2 раза, независимо, (C_1-C_4) алкокси, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1-C_4)$ алкил-, (C_1-C_4) алкилгетероциклоалкил-, галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_3-C_8) циклоалкилом или гетероциклоалкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.26, где R^7 представляет собой водород или (C_1-C_4) алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.1, где R^8 выбирают из группы, состоящей из (C_4-C_6) алкила, (C_4-C_6) циклоалкила, гетероциклоалкила и фенила, где указанный (C_4-C_6) алкил, (C_4-C_6) циклоалкил, гетероциклоалкил или фенил необязательно замещен 1 или 2 раза, независимо, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, (C_1-C_3) алкилом, $R^aR^bN(C_1-C_3)$ алкил-, $R^aO(C_1-C_3)$ алкил-, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ или $-SO_2NR^aR^b$, или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.1, которое представляет собой:

N -((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2 H -пиран-4-ил)амино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид;

N -((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламино)циклогексил)(этил)амино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид;

N -((5-амино-2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламино)циклогексил)(этил)амино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид; или

2-бром- N -((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламино)циклогексил)(этил)амино)-4-метилтиофен-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-29, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

31. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение пациенту со злокачественной опухолью терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-29 или фармацевтической композиции по п.30.

32. Способ по п.31, где указанную злокачественную опухоль выбирают из группы, включающей: злокачественную опухоль головного мозга (gliомы), глиобласты, лейкемии, лимфомы, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Коудена, болезнь Лермитта-Дюкло, злокачественную опухоль молочной железы, первичную отечную форму рака молочной железы, опухоль Вильмса, саркому Юинга, рабдомиосаркому, эпендимому, медуллобластому, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль

желудка, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль печени, меланому, злокачественную опухоль почек, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль простаты, саркому, остеосаркому, гигантоклеточную опухоль костей и злокачественную опухоль щитовидной железы.

33. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-29 для получения лекарственного средства для применения в лечении расстройства, опосредованного EZH2.