

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

(21)(22) Заявка: 2015127822, 12.12.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

12.03.2013 US 61/777,443;

13.12.2012 US 61/736,645

(43) Дата публикации заявки: 16.01.2017 Бюл. № 02

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.07.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2013/074558 (12.12.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/107277 (10.07.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

НАЙТ Стивен Дэвид (US),

МИЛЛЕР Уильям Генри (US),

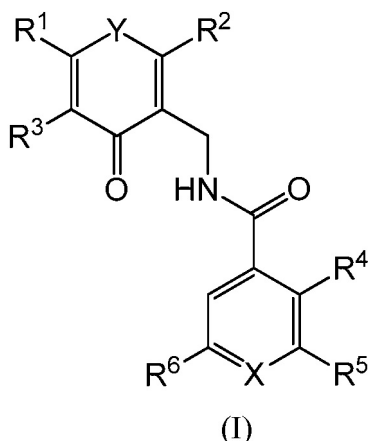
НЬЮЛАНДЕР Кеннет Аллен (US),

ДОНАТЕЛЛИ Карла А. (US)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ЭНХАНСЕРА ГОМОЛОГА 2 БЕЛКА ZESTE**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



где

X означает CH или N;

Y означает O или NH;

R¹, R² и R³, каждый, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁

(C_4) алкокси, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкила-, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила, гидроксиген (C_1-C_4) алкила, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_4) алкила-, $R^aO(O)CNH(C_1-C_4)$ алкила-, (C_6-C_{10}) бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил (C_1-C_4) алкила-, арила, арил (C_1-C_4) алкила, гетероарила, гетероарил (C_1-C_4) алкила, галогена, 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, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ и $-OC(O)NR^aR^b$, где каждый (C_3-C_8) циклоалкил, (C_6-C_{10}) бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным 1, 2 или 3 раза, независимо, гидроксильной группой, 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, гидроксильной группой, галогена, циано, (C_3-C_6) циклоалкила, гетероциклоалкила, $-NR^aR^b$, галоген (C_1-C_3) алкила и гидроксиген (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 вышеуказанный (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 является необязательно замещенным 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHCO_2R^a$, нитро, (C_1-C_3) алкилом, $R^aR^bN(C_1-C_3)$ алкилом-, $R^aO(C_1-C_3)$ алкилом-, (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) алкила-, (C_6-C_{10}) бициклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил (C_1-C_4) алкила-, 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, $-NR^aR^b$, $R^aR^bN(C_1-C_4)$ алкила-, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^aNR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)R^b$, $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aNR^aC(O)OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ и $-OC(O)NR^aR^b$, где каждый циклоалкил, бициклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным 1, 2 или 3 раза, независимо, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-О-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкил-S-, $R^c-(C_1-C_6)$ алкилом-, (C_1-C_4) алкилгетероциклоалкилом-, 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(C₁-C₄)алкилом или гетероарил(C₁-C₄)алкилом;

каждый R^c независимо означает -S(O)R^a, -SO₂R^a, -NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b или -CO₂R^a; и

R^a и R^b, каждый, независимо означают водород, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил-, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₅-C₈)циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил, арил(C₁-C₄)алкил-, гетероарил(C₁-C₄)алкил- или гетероарил, где любой вышеуказанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил является необязательно замещенным 1, 2 или 3 раза, независимо, галогеном,

гидроксилом, (C₁-C₄)алкокси, амино, -NH(C₁-C₄)алкилом, -N((C₁-C₄)алкилом)₂, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, гетероциклоалкилом, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄)алкилом, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄)алкилом, -CON((C₁-C₄)алкилом)₂, -SO₂(C₁-C₄)алкилом, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄)алкилом или -SO₂N((C₁-C₄)алкилом)₂;

или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбираемый из кислорода, азота и серы, где вышеуказанное кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, галоген(C₁-C₄)алкилом, амино, -NH(C₁-C₄)алкилом, -N((C₁-C₄)алкилом)₂, гидроксилом, оксо, (C₁-C₄)алкокси или (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкилом-, где вышеуказанное кольцо является необязательно конденсированным с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом;

или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-10-членную бициклическую кольцевую систему с мостиковой связью, необязательно конденсированную с (C₃-C₈)циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Y означает NH.

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

4. Соединение по п. 3, где R¹, R² и R³, каждый, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкила-, галоген(C₁-C₄)алкила и

гидроксид(C₁-C₄)алкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

А
2
2
8
7
2
1
5
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
5
1
2
7
8
2
2
А

5. Соединение по п. 1 или 2, где R^1 и R^2 , каждый, независимо означают (C_1-C_4) алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5, где R^1 и R^2 , каждый, означают метил.

7. Соединение по п. 1 или 2, где R^3 означает водород.

8. Соединение по п. 1 или 2, где R^4 выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_3) алкила, гидроксила, галогена, галоген (C_1-C_3) алкила и гидрокси (C_1-C_3) алкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 8, где R^4 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_3) алкила и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 8, где R^4 означает метил или хлор, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 8, где R^4 означает метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1 или 2, где R^5 выбирают из группы, состоящей из (C_3-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, гетероциклоалкила, $-NH((C_3-C_6)$ циклоалкила), $-N((C_1-C_3)$ алкил) $((C_3-C_6)$ циклоалкила), $-NH$ (гетероциклоалкила) и $-N((C_1-C_3)$ алкил)(гетероциклоалкила), где любой вышеуказанный (C_3-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, гетероциклоалкил или (C_3-C_6) циклоалкил является необязательно замещенным 1 или 2 раза, независимо, галогеном, гидроксильной группой, (C_1-C_3) алкокси, амино, $-NH(C_1-C_3)$ алкилом, $-N((C_1-C_3)$ алкилом) $_2$, (C_1-C_3) алкилом, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкилом-, амино (C_1-C_3) алкилом-, $((C_1-C_3)$ алкил) $NH(C_1-C_3)$ алкилом-, $((C_1-C_3)$ алкил) $_2N(C_1-C_3)$ алкилом-, (C_3-C_8) циклоалкилом, циано, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, фенилом или гетероариллом, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12, где R^5 выбирают из группы, состоящей из (C_3-C_6) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкилокси- и гетероциклоалкилокси-, каждый из которых является необязательно замещенным гидроксильной группой, (C_1-C_3) алкокси, амино, $-NH(C_1-C_3)$ алкилом, $-N((C_1-C_3)$ алкилом) $_2$, (C_1-C_3) алкилом, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, фенилом или гетероариллом, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п. 12, где R^5 выбирают из группы, состоящей из циклопентилокси, циклогексилокси, пирролидинилокси, пиперидинилокси и тетрагидропиранилокси, каждый из которых является необязательно замещенным гидроксильной группой, (C_1-C_3) алкокси, амино, $-NH(C_1-C_3)$ алкилом, $-N((C_1-C_3)$ алкилом) $_2$, (C_1-C_3) алкилом, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, фенилом, фуранилом, тиенилом, пирролилом, имидазолилом, пиразолилом, триазолилом, тетразолилом, оксазолилом, тиазолилом, изоксазолилом, изотиазолилом, оксадиазолилом, тиадиазолилом, пиридилином, пиридазинилом, пиазанилином или пиримидинилом, где R^a означает (C_1-C_4) алкил или фенил (C_1-C_2) алкил и R^b означает водород или (C_1-C_4) алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1 или 2, где R^5 означает $-NR^aR^b$, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 15, где R^a означает азетидинил, оксетанил, пирролидинил,

пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или тетрагидропиранил, каждый из которых является необязательно замещенным 1 или 2 раза, независимо, (C₁-C₄)алкилом, и R^b означает водород или (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 15, где R^a означает циклопентил или циклогексил, каждый из которых является необязательно замещенным амино, -NH(C₁-C₄)алкилом или -N((C₁-C₄)алкилом)₂, и R^b означает водород или (C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1 или 2, где R⁶ выбирают из группы, состоящей из водорода, -SO₂(C₁-C₄)алкила, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₄)алкокси, фенила, гетероарила и циано, где вышеуказанный фенил или гетероарил является необязательно замещенным 1 или 2 раза, независимо, (C₁-C₄)алкокси, -NR^aR^b, R^aR^bN(C₁-C₄)алкилом-, (C₁-C₄)алкилгетероциклоалкилом-, галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₃-C₈)циклоалкилом или гетероциклоалкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 18, где R⁶ означает галоген, (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 18, где R⁶ означает фтор, хлор или бром, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1 или 2, где X означает СН.

22. Соединение по п. 1, представляющее собой:

бензил 4-(5-хлор-3-(((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-2-метилфеноксипиперидин-1-карбоксилат;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксибензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-3-((1-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)оксибензамид;

3-(((транс)-4-(бензилкарбамоил)циклогексил)окси)-5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метилбензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-4H-пиран-3-ил)метил)-2-метил-3-((1-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)оксибензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-4H-пиран-3-ил)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламино)циклогексил)этил)амино)-2-метилбензамид;

N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

трет-бутил 4-(5-хлор-3-(((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-2-метилфеноксипиперидин-1-карбоксилат;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-3-(пиперидин-4-илокси)бензамид;

трет-бутил ((1r,4r)-4-(5-хлор-3-(((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-2-метилфеноксипиперидин-1-карбоксилат);

3-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метилбензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-3-(((1r,4r)-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)окси)бензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-3-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензамид;

5-хлор-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламино)циклогексил)окси)-2-метилбензамид;

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

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

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

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

5-бром-N-((2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-3-(((1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил)(этил)амино)-2-метилбензамид; или

N-((5-амино-2,6-диметил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-бром-3-(этил(1r,4r)-4-морфолиноциклогексил)амино)-2-метилбензамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-22 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

24. Способ лечения ракового заболевания, включающий введение пациенту с раковым заболеванием терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-22 или фармацевтической композиции по п. 23.

25. Способ по п. 24, где вышеуказанное раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из: рака головного мозга (глиома), глиобластомы, лейкемии, лимфомы, синдрома Баньяна-Зонана, болезни Каудена, болезни Лермитт-Дуклоса, рака молочной железы,

воспалительного ракового заболевания молочной железы, опухоли Вилма, саркомы Эвинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака почек, рака легких, рака печени, меланомы, почечного рака, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной остеобластомы и рака щитовидной железы.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-22 для получения лекарственного средства в целях применения при лечении нарушения, опосредованного белком EZH2.