



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 261/14 (2006.01)

C07D 263/48 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 271/07 (2006.01)

C07D 271/113 (2006.01)

C07D 253/07 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2013108702, 27.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.07.2011Дата регистрации:
22.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.07.2010 EP 10171342.8;

31.03.2011 EP 11160738.8;

31.03.2011 EP 11160731.3;

31.03.2011 EP 11160728.9

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2014 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 22.02.2017 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2011/062949 (27.07.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/013728 (02.02.2012)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

ОРТЕГА-МУНЬОС Альберто (ES),

ФАЙФ Маттью Колин Тор (ES),

МАТИНЕЛЛЬ-ПЕДЕМОНТЕ Марк (ES),

ТИРАПУ-ФЕРНАНДЕС-ДЕ-ЛА-КУЭСТА

Иньиго (ES),

ЭСТЬЯРТЕ-МАТИНЕС

Мария-де-лос-Анхелес (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ОРИЗОН ДЖЕНОМИКС С.А. (ES)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2010043721 A1, 22.04.2010.HANAE BENELKEBIR et al., Enantioselective
synthesis of tranlycypromine analogues as

lysine demethylase (LSD1) inhibitors,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15.06.2011,

Vol:19, Nr:12, Page(s):3709 - 3716. WO

2010084160 A1, 29.07.2010. WO 2011035941 A1

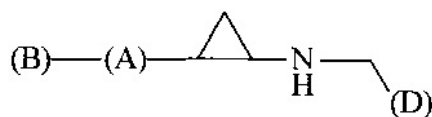
31.03.2011 & RU2012116584 (A) 27.10.2013. US

2010324147 A1, (см. прод.)

(54) ИНГИБИТОРЫ ДЕМЕТИЛАЗЫ LSD1 НА ОСНОВЕ АРИЛЦИКЛОПРОПИЛАМИНА И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



(I)

в которой:

(A) обозначает фенил или пиридил, где указанный фенил или указанный пиридил

содержит n заместителей (R3);

(B) обозначает -O-CH₂-фенил или фенил, где указанный фенил или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-CH₂-фениле, содержит n заместителей (R2);

(D) обозначает моноциклическую гетероарильную группу, содержащую 5 или 6 кольцевых членов, где от одного до трех указанных кольцевых членов являются гетероатомами, выбранными из O, S и N, где указанная гетероарильная группа содержит один заместитель (R1) и, кроме того, где указанная гетероарильная группа ковалентно связана с остальной частью молекулы через кольцевой атом углерода;

(R1) обозначает -NH₂;

каждый (R2) независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆алкил, гидроксигруппу, галоген, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкоксигруппу или C₁-C₆алкоксигруппу;

каждый (R3) независимо выбран из группы, включающей C₁-C₆алкил, гидроксигруппу, галоген, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкоксигруппу или C₁-C₆алкоксигруппу; и

n независимо равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, в котором (A) обозначает фенил и, кроме того, в котором указанный фенил содержит n заместителей (R3).

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором (A) содержит 0 заместителей (R3).

4. Соединение по п. 1 или 2, в котором (B) обозначает -O-CH₂-фенил и, кроме того, в котором фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-CH₂-фениле, содержит n заместителей (R2).

5. Соединение по п. 1 или 2, в котором (B) содержит 0, 1 или 2 заместителя (R2).

6. Соединение по п. 1 или 2, в котором (D) обозначает тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, триазинил, пиридазинил, пиразинил, пиридинил или пиримидинил и, кроме того, в котором указанный тиазолил, указанный оксадиазолил, указанный оксазолил, указанный изоксазолил, указанный тиадиазолил, указанный триазинил, указанный пиридазинил, указанный пиразинил, указанный пиридинил или указанный пиримидинил содержит 1 заместитель (R1).

7. Соединение по п. 1 или 2, в котором (D) обозначает тиазолил, оксадиазолил или пиримидинил и, кроме того, в котором указанный тиазолил, указанный оксадиазолил или указанный пиримидинил содержит 1 заместитель (R1).

8. Соединение по п. 1 или 2, в котором (D) обозначает оксадиазолил, где указанный оксадиазолил содержит 1 заместитель (R1).

9. Соединение по п. 1 или 2, в котором (R3) независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген или C₁-C₆галогеналкил.

10. Соединение по п. 1 или 2, в котором (R2) независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген или C₁-C₆галогеналкил.

11. Соединение по п. 1, в котором:

(A) обозначает фенил или пиридил, и, кроме того, в котором указанный фенил или указанный пиридил содержит 0 заместителей (R3);

(B) обозначает -O-CH₂-фенил или фенил и, кроме того, в котором указанный фенил или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-CH₂-фениле, содержит 0-2 заместителей (R2);

(D) обозначает оксадиазолил, где указанный оксадиазолил содержит 1 заместитель (R1); и

(R1) обозначает -NH₂.

12. Соединение по п. 1, в котором:

(A) обозначает фенил и, кроме того, в котором указанный фенил содержит 0

заместителей (R3);

(B) обозначает -O-CH₂-фенил или фенил и, кроме того, в котором указанный фенил или фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-CH₂-фениле, содержит 0-2 заместителей (R2);

(D) обозначает оксадиазолил, где указанный оксадиазолил содержит 1 заместитель (R1); и

(R1) обозначает -NH₂.

13. Соединение по п. 1, в котором:

(A) обозначает фенил и, кроме того, в котором указанный фенил содержит 0 заместителей (R3);

(B) обозначает -O-CH₂-фенил и, кроме того, в котором фенильный фрагмент, содержащийся в указанном -O-CH₂-фениле, содержит 0-2 заместителей (R2);

(D) обозначает оксадиазолил, где указанный оксадиазолил содержит 1 заместитель (R1);

(R1) обозначает -NH₂; и

заместители циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

14. Соединение по любому из пп. 11-13, в котором (R2) независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген или C₁-C₆галогеналкил.

15. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11 или 12, в котором заместители циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

16. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из группы, включающей
5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)пиримидин-2-амин;
5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)тиазол-2-амин;
5-(((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклопропиламино)метил)пиримидин-2-амин;

5-(((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклопропиламино)метил)тиазол-2-амин;

3-(5-(((транс)-2-((2-аминопиримидин-5-ил)метиламино)циклопропил)пиридин-2-ил)фенол;

3-(5-(((транс)-2-((2-аминотиазол-5-ил)метиламино)циклопропил)пиридин-2-ил)фенол;

4'-((транс)-2-((2-аминопиримидин-5-ил)метиламино)циклопропил)бифенил-3-ол;

4'-((транс)-2-((2-аминотиазол-5-ил)метиламино)циклопропил)бифенил-3-ол;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((3,5-дифторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((4-хлорбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((3-хлорбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

4'-((транс)-2-(((5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)амино)циклопропил)-[1,1'-

бифенил]-3-ол;

5-(((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

2-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)тиазол-5-амин;

4-(((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)амино)метил)тиазол-2-амин;

2-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)оксазол-5-амин;

3-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)изоксазол-5-амин;

3-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,2,4-тиадиазол-3-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пиридин-2-амин;

6-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пиридазин-3-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пиразин-2-амин;

2-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пиримидин-5-амин;

6-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,2,4-триазин-3-амин;

3-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,2,4-триазин-6-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

18. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-(((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

19. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

20. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-(((транс)-2-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

21. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-(((транс)-2-(4-((3,5-дифторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

22. Соединение по любому из пп. 16-21, где указанное соединение представляет собой оптически активный стереоизомер.

23. Соединение по п. 22, где указанное соединение представляет собой (-)-стереоизомер.

24. Соединение по п. 22, где указанное соединение представляет собой (+)-стереоизомер.

25. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

26. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

27. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

28. Соединение формулы (I) как определено в любом из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27 или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-28 и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения в качестве лекарственного средства, обладающего активностью ингибитора лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1).

31. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения для лечения или предупреждения неврологического заболевания или нарушения.

32. Соединение по п. 31, где указанное соединение, выбрано из группы, включающей:

4'-((транс)-2-((2-аминотиазол-5-ил)метиламино)циклопропил)бифенил-3-ол;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

33. Соединение по п. 31, где указанное соединение, представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

34. Соединение по п. 31, где указанное соединение, представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

35. Соединение по п. 31, где указанное соединение, представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

36. Соединение по любому из пп. 31-35, где указанное неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, лобно-височное слабоумие или слабоумие с тельцами Леви.

37. Соединение по любому из пп. 31-35, где указанное неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона или болезнь Паркинсона.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения неврологического заболевания или нарушения.

39. Применение по п. 38, где указанное соединение, выбрано из группы, включающей:

4'-((транс)-2-((2-аминотиазол-5-ил)метиламино)циклопропил)бифенил-3-ол;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-амин;

5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин;

5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-

оксадиазол-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

40. Применение по п. 38, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

41. Применение по п. 38, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

42. Применение по п. 38, где указанное соединение представляет собой (-)-5-(((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклопропил)амино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

43. Применение по любому из пп. 38-42, где указанное неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, лобно-височное слабоумие или слабоумие с тельцами Леви.

44. Применение по любому из пп. 38-42, где указанное неврологическое заболевание или нарушение выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона или болезнь Паркинсона.

45. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения для лечения или предупреждения рака.

46. Соединение по п. 45, где указанный рак выбран из группы, включающей рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак головного мозга, рак крови или лейкоз.

47. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения рака.

48. Применение по п. 47, где указанный рак выбран из группы, включающей рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак головного мозга, рак крови или лейкоз.

49. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения для лечения или предупреждения вирусной инфекции.

50. Соединение по п. 49, где указанной вирусной инфекцией является инфекция, вызванная вирусом герпеса.

51. Соединение по п. 50, где инфекция, вызванная вирусом герпеса, вызвана вирусом герпеса, выбранным из группы, включающей HSV-1, HSV-2, и вирус Эпштейна-Барра, и/или связана с ним.

52. Соединение по п. 49, где указанная вирусная инфекция вызвана ВИЧ и/или связана с ним.

53. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусной инфекции.

54. Применение по п. 53, где указанной вирусной инфекцией является инфекция, вызванная вирусом герпеса.

55. Применение по п. 54, где инфекция, вызванная вирусом герпеса, вызвана вирусом герпеса, выбранным из группы, включающей HSV-1, HSV-2, и вирус Эпштейна-Барра, и/или связана с ним.

56. Применение по п. 53, где указанная вирусная инфекция вызвана ВИЧ и/или связана с ним.

57. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения для лечения или предупреждения реактивации вируса после латентного периода.

58. Соединение по п. 57, где вирусом, который реактивируется, является вирус герпеса.

59. Соединение по п. 58, где указанный вирус герпеса выбран из группы, включающей HSV-1, HSV-2 или вирус Эпштейна-Барра.

60. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения реактивации вируса после латентного периода.

61. Применение по п. 60, где вирусом, который реактивируется, является вирус герпеса.

62. Применение по п. 61, где указанный вирус герпеса выбран из группы, включающей HSV-1, HSV-2 или вирус Эпштейна-Барра.

63. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-27, предназначенное для применения для ингибирования деметилирования гистон-3-лизина-4.

64. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для ингибирования деметилирования гистон-3-лизина-4.

65. Соединение по любому из пп. 1, 2, 11-13, 16-21 или 23-28, предназначенное для применения для ингибирования деметилирования гистон-3-лизина-9.

66. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для приготовления лекарственного средства для ингибирования деметилирования гистон-3-лизина-9.

(51) МПК (продолжение)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(56) (продолжение):

23.12.2010. US 3532749 A, 06.10.1970. RU 2332415 C2, 27.08.2008.

RU 2 6 1 1 4 3 7 C 2

RU 2 6 1 1 4 3 7 C 2