

(12) BREVET D'INVENTION

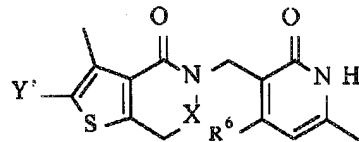
- (11) N° de publication : **MA 42681 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4365; C07D 495/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.01.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **42681**
- (22) Date de Dépôt : **22.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.08.2015 EP 15382433**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/047989 22.08.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16757513.3**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **RODRIGUEZ, Michael John ; DOMINGUEZ, Esteban ; GUO, Deqi ; MADER, Mary Margaret ; NGUYEN, Anh-Quan Hannah ; DEL PRADO, Miriam Filadelfa ; RICHETT, Michael Enrico ; YIP, Yvonne Yee Mai ; YU, Kuo-Long**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE L'EZH2**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés qui inhibent l'activité de l'histone lysine N-méthyltransférase EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), des compositions pharmaceutiques comprenant ces composés, et des méthodes d'utilisation de ces composés pour traiter le cancer, par exemple les tumeurs hématologiques et les tumeurs solides.

REVENDEICATIONS

5 1. Composé de formule :



dans laquelle :

- X représente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;
- Y' représente $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-cyclohexyl-4-yl-N-méthyl-N-méthoxyéthyle}$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-cyclohex-4-ylazétidin-1-yle}$, le radical azétidin-1-yle étant éventuellement substitué par méthoxy, 2-propoxy, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxy, cyclopropyloxy, cyclopropylméthoxy, pyrazolyle, méthylpyrazolyle, triazolyle, pyrrolidinyle, tétrahydrofurannyloxy ou morpholinyle ;
- 10 R⁴ représente cyclohex-4-yle substitué par N-méthyl-N-méthoxyéthylamino, N-méthyl-N-cyclopropylamino ou azétidin-1-yle, le radical azétidin-1-yle étant substitué par méthoxy, éthoxy, méthoxyéthoxy, cyclopropyloxy ou pyrazolyle ;
- R⁵ représente méthyle ou éthyle ; et
- 20 R⁶ représente méthyle ou chloro ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25 2. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 1, X représentant $-\text{CH}_2-$.

3. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 1, X représentant $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.

30 4. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-3, Y' représentant $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-cyclohexyl-4-yl-N-méthyl-N-méthoxyéthyle}$ ou -

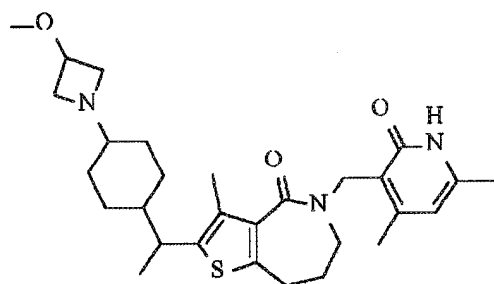
CH(CH₃)-cyclohex-4-ylazétidin-1-yle, le radical azétidin-1-yle étant éventuellement substitué par méthoxy, 2-propoxy, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxy, cyclopropyloxy, cyclopropylméthoxy, pyrazolyle, méthylpyrazolyle, triazolyle, pyrrolidinyle, tétrahydrofurannyloxy ou morpholinyle.

5
 5. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-4, Y' représentant -CH(CH₃)-cyclohex-4-ylazétidin-1-yle, le radical azétidin-1-yle étant éventuellement substitué par méthoxy, 2-propoxy, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxy, cyclopropyloxy, cyclopropylméthoxy, pyrazolyle, méthylpyrazolyle, triazolyle, pyrrolidinyle, tétrahydrofurannyloxy ou morpholinyle.

15
 6. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1-5, R⁶ représentant méthyle.

7. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-3, Y' représentant -NR⁴R⁵.

20
 8. Composé selon soit la revendication 1, soit la revendication 3, qui est



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25
 9. Composé selon la revendication 8, qui est la 5-[(4,6-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)méthyl]-2-[(1R)-1-[4-(3-méthoxyazétidin-1-yl)cyclohexyl]éthyl]-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-c]azépin-4-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

10. Composé selon la revendication 8, qui est la 5-[(4,6-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)méthyl]-2-[(1R)-1-[trans-4-(3-méthoxyazétidin-1-yl)cyclohexyl]éthyl]-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-c]azépin-4-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

11. Composition pharmaceutique comprenant le composé ou un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 et un ou plusieurs excipients, supports ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

10

12. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation thérapeutique.

13. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.

15

14. Composé ou sel de celui-ci selon la revendication 13, le cancer étant choisi dans le groupe constitué par les lymphomes, les tumeurs rhabdoïdes, les tumeurs qui sont dépourvues de ou déficientes en un ou plusieurs constituants parmi le complexe SWI/SNF, les complexes MLL et la voie PI3K constitutivement active, les sarcomes, un myélome multiple, un mélanome, un cancer gastro-intestinal, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire, un cancer rénal, un cancer du sein, un cancer ovarien et un cancer de la prostate.

20

15. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, le cancer étant le lymphome diffus à grandes cellules B ou le lymphome folliculaire.

25

16. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation soit selon la revendication 14, soit selon la revendication 15, le cancer étant le lymphome diffus à grandes cellules B.

30

17. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, le cancer étant une tumeur rhabdoïde dépourvue de SNF5.

5 18. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, le cancer étant un cancer gastrique.

19. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, le cancer étant un cancer ovarien.

10 20. Composé ou sel de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, le cancer étant un myélome multiple.

15 21. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec du carboplatine et du paclitaxel dans le traitement d'un cancer ovarien.

20 22. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec de l'oxaliplatine et du paclitaxel dans le traitement d'un cancer gastrique.

25 23. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec de la gemcitabine et du cisplatine dans le traitement d'un cancer pulmonaire.

30 24. Composé ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-10 pour une utilisation en combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec de l'irinotécan et de l'oxaliplatine dans le traitement d'un cancer colorectal.