

(12) BREVET D'INVENTION

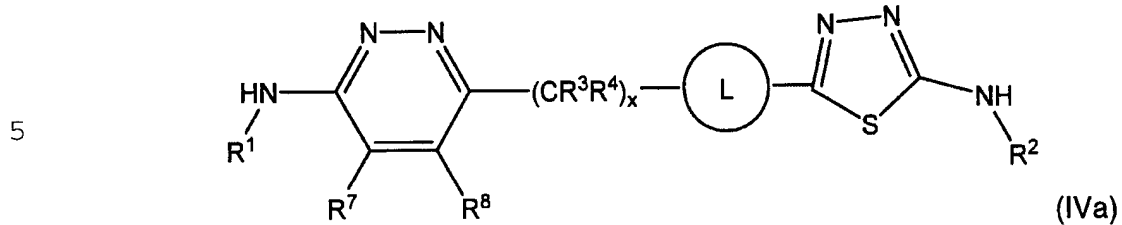
- (11) N° de publication : **MA 39926 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/433; C07D 417/08; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**

-
- (21) N° Dépôt : **39926**
- (22) Date de Dépôt : **17.04.2015**
- (30) Données de Priorité : **30.04.2014 US 201461986876 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/052833 17.04.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15726701.4□
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KUNG, Pei-Pei ; BURNS, Aaron Craig ; COLLINS, Michael Raymond ; GREASLEY, Samantha Elizabeth ; HOFFMAN, Robert Louis ; HUANG, Qinhua ; KANIA, Robert Steven ; LINTON, Maria Angelica ; NARASIMHAN, Lakshmi Sourirajan ; RICHARDSON, Paul Francis ; RICHTER, Daniel Tyler ; SMITH, Graham**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE DIHÉTÉROCYCLE LIÉS À CYCLOALKYLE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Dans ladite formule, A, L, D, R1-R15, w, x, y et z sont tels que définis dans la description. Ces nouveaux dérivés de dihétero-cycle liés à cycloalkyle sont utiles dans le traitement d'une croissance cellulaire anormale, telle que le cancer, chez les mammifères. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant ces composés, et des méthodes d'utilisation de ces composés et compositions dans le traitement d'une croissance cellulaire anormale chez les mammifères.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (Iva)



dans laquelle

10 L est un groupe -(cycloalkyle en C₄ à C₁₀)- éventuellement substitué par un à trois substituants choisis dans le groupe constitué par des groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₄, hydroxy et alkoxy en C₁ à C₄ ;

15 R¹ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₃ à C₆, -C(O)R^{10a} ou hétéroaryle penta- à hexagonal, où le groupe alkyle en C₃ à C₆ et le groupe hétéroaryle penta- à hexagonal sont indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes R¹⁵ ;

20 R² est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₃ à C₆, -C(O)R^{10b} ou hétéroaryle penta- à hexagonal, où le groupe cycloalkyle en C₃ à C₆ et le groupe hétéroaryle penta- à hexagonal sont indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes R¹⁵ ;

25 R³ et R⁴ sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe halogéno, alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄ ou cycloalkyle en C₃ à C₆ ;

30 R⁷ et R⁸ sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe halogéno, cyano, alkyle en C₁ ou C₂, hydroxy, alkoxy en C₁ ou C₂ ou -N(R¹¹)(R¹²), où le groupe alkyle en C₁ ou C₂ et le groupe alkoxy en C₁ ou C₂ sont indépendamment éventuellement substitués par un groupe halogéno ou hydroxy ;

35 R^{10a} et R^{10b} sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z- (cycloalkyle en C₄ à C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z- (hétérocycloalkyle tétra- à hexagonal), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z- (aryle en C₆ à C₁₀) ou -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z- (hétéroaryle penta- à décagonal), où le

groupe alkyle en C₁ à C₄, le groupe cycloalkyle en C₄ à C₁₀, le groupe hétérocycloalkyle tétra- à hexagonal et le groupe hétéroaryle penta- à décagonal dans R^{10a} et R^{10b} sont chacun indépendamment substitués par un, deux ou trois groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆, - (CH₂)_w-N(R¹¹) (R¹²), - (CH₂)_w-C(O)N(R¹¹) (R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ ou -S(O)N(R¹¹) (R¹²) ;

chaque R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ et R¹⁵ est indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, alkoxy en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₃ à C₆, hétérocycloalkyle tri- à hexagonal, où le groupe alkyle en C₁ à C₄, le groupe cycloalkyle en C₃ à C₆ et le groupe hétérocycloalkyle tri- à hexagonal sont chacun indépendamment éventuellement substitués par un, deux ou trois substituants choisis dans le groupe constitué par des groupes halogéno, cyano, hydroxy et méthoxy ;

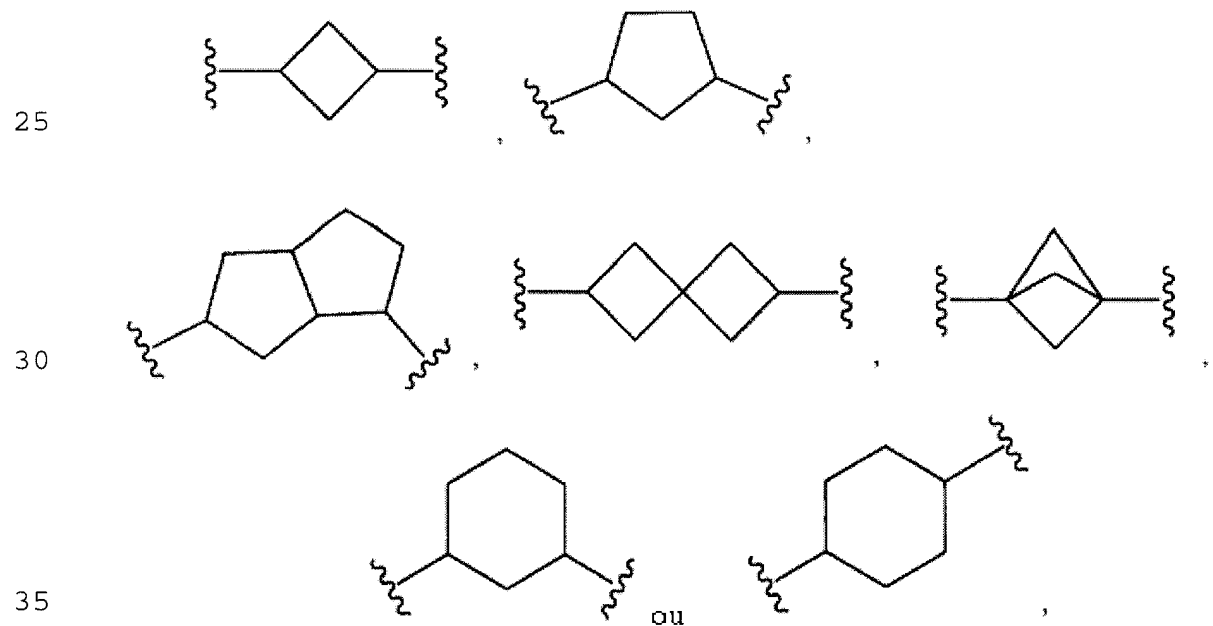
w vaut 0, 1, 2 ou 3 ;

x vaut 1 ; et

z vaut 0, 1, 2 ou 3 ;

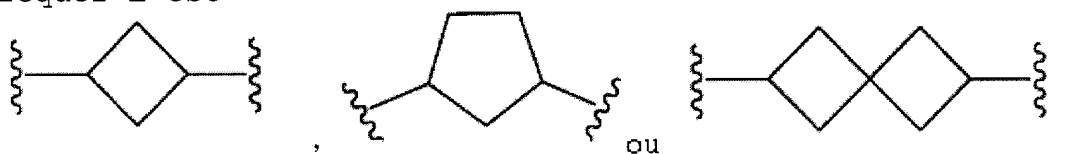
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé ou sel selon la revendication 1, dans lequel L est



éventuellement substitué par un à trois substituants choisis dans le groupe constitué par des groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₄, hydroxy et alkoxy en C₁ à C₄.

3. Composé ou sel selon la revendication 2, dans lequel L est



10 éventuellement substitué par un à trois substituants choisis dans le groupe constitué par des groupes halogéno, cyano, alkyle en C₁ à C₄, hydroxy et alkoxy en C₁ à C₄.

4. Composé ou sel selon la revendication 3, dans lequel L est



5. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel

20 R¹ est un groupe -C(O)R^{10a} et R² est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₃ à C₆, -C(O)R^{10b} ou hétéroaryle penta- à hexagonal, où le groupe cycloalkyle en C₃ à C₆ et le groupe hétéroaryle penta- à hexagonal sont indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes R¹⁵ ; ou

25 R² est un groupe -C(O)R^{10b} et R¹ est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, cycloalkyle en C₃ à C₆, -C(O)R^{10a} ou hétéroaryle penta- à hexagonal, où le groupe cycloalkyle en C₃ à C₆ et le groupe hétéroaryle penta- à hexagonal sont indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes R¹⁵ ; ou

30 R¹ est un groupe -C(O)R^{10a} et R² est un groupe -C(O)R^{10b}.

35 6. Composé ou sel selon la revendication 5, dans lequel R¹ est un groupe -(C)O)R^{10a} et R² est un groupe -C(O)R^{10b}.

7. Composé ou sel selon la revendication 6, dans lequel R^{10a} est un groupe $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (cycloalkyle en C_4 à C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétérocycloalkyle tétra- à hexagonal), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (aryle en C_6 à C_{10}) ou $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétéroaryle penta- à décagonal), où le groupe cycloalkyle en C_4 à C_{10} , le groupe hétérocycloalkyle tétra- à hexagonal, le groupe aryle en C_6 à C_{10} et le groupe hétéroaryle penta- à décagonal dans R^{10a} et R^{10b} sont chacun indépendamment éventuellement substitués par un, deux ou trois groupes halogéno, cyano, alkyle en C_1 à C_6 , hydroxy, alkoxy en C_1 à C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-SO_2R^{11}$ ou $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

8. Composé ou sel selon la revendication 7, dans lequel R^{10a} est un groupe $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (aryle en C_6) ou $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétéroaryle penta- à hexagonal) et R^{10b} est un groupe $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (aryle en C_6) ou $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétéroaryle penta- à hexagonal), où le groupe aryle en C_6 et le groupe hétéroaryle penta- à hexagonal dans R^{10a} et R^{10b} sont chacun indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes halogéno ou alkyle en C_1 à C_4 .

9. Composé ou sel selon la revendication 8, dans lequel R^{10a} est un groupe $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétéroaryle penta- à hexagonal) et R^{10b} est un groupe $-[C(R^{13})(R^{14})]_z-$ (hétéroaryle penta- à hexagonal), où chacun du groupe hétéroaryle penta- à hexagonal dans R^{10a} et R^{10b} est indépendamment éventuellement substitués par un ou deux groupes alkyle en C_1 à C_4 .

10. Composé ou sel selon la revendication 9, dans lequel chaque R^{13} et R^{14} est un atome d'hydrogène et chaque z vaut 1.

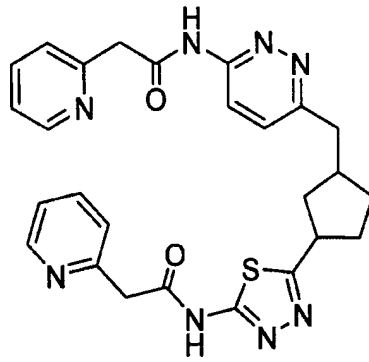
11. Composé ou sel selon la revendication 10, dans lequel R^{10a} est un groupe $-CH_2$ -pyridinyle et R^{10b} est un groupe $-CH_2$ -pyridinyle, où chaque groupe pyridinyle est éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle en C_1 à C_4 .

12. Composé selon la revendication 1, qui est

5

3 137 460
15726701.4

5

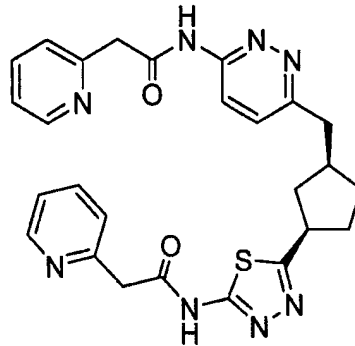


ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

13. Composé selon la revendication 1, qui est

15

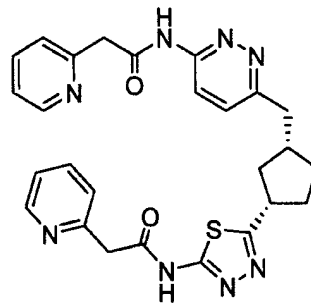


ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20

14. Composé selon la revendication 1, qui est

25

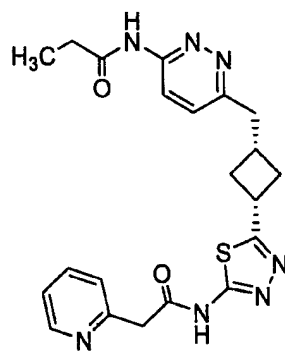


ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30

15. Composé selon la revendication 1, qui est

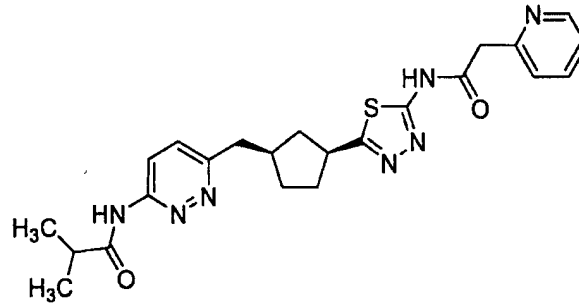
35



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16. Composé selon la revendication 1, qui est

5

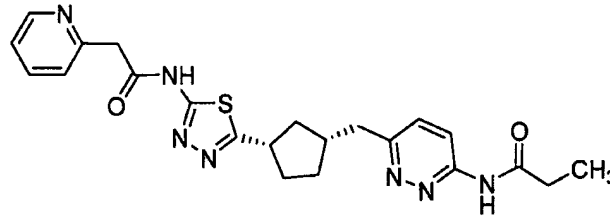


ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

17. Composé selon la revendication 1, qui est

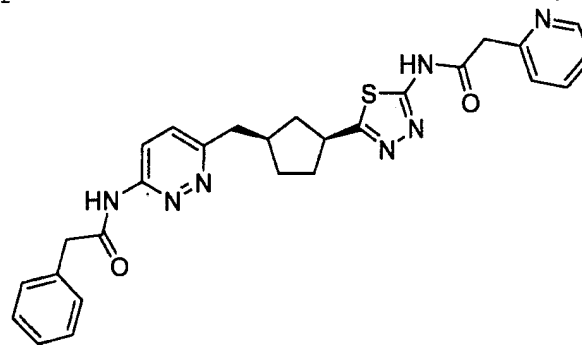
15



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

18. Composé selon la revendication 1, qui est

20

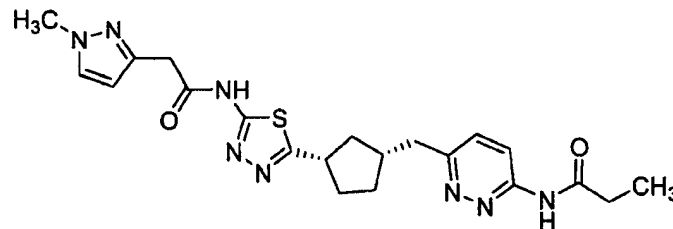


25

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

19. Composé selon la revendication 1, qui est

30



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

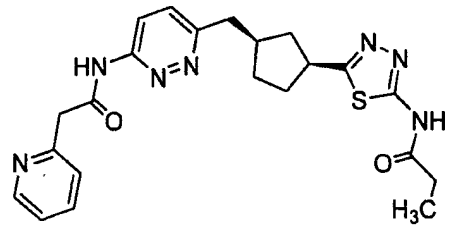
20. Composé selon la revendication 1, qui est

35

7

3 137 460
15726701.4

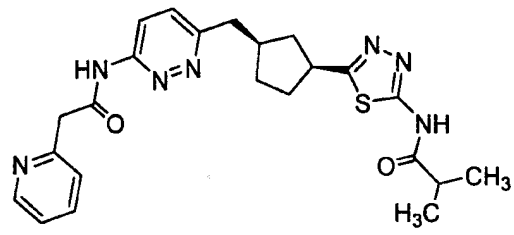
5



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

21. Composé selon la revendication 1, qui est

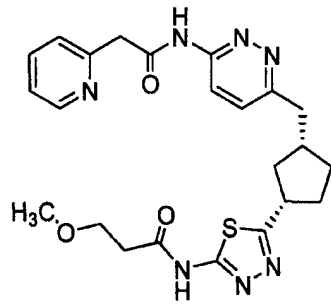
10



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

22. Composé selon la revendication 1, qui est

15

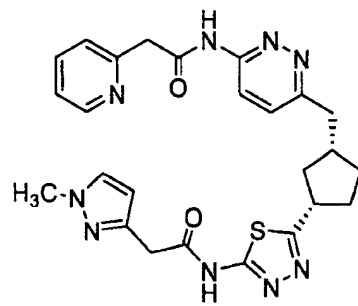


20

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

23. Composé selon la revendication 1, qui est

25



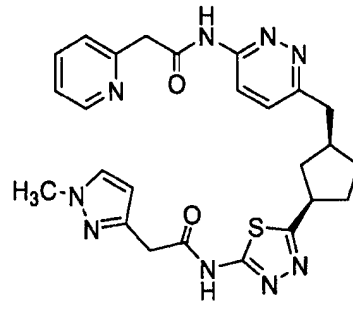
30

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

24. Composé selon la revendication 1, qui est

35

8

3 137 460
15726701.4

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

10

26. Combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec un agent anti-tumoral pour utilisation dans le traitement du cancer.

15

27. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans le traitement de la croissance cellulaire anormale chez un mammifère.

20

25

30

35