



(12) BREVET D'INVENTION

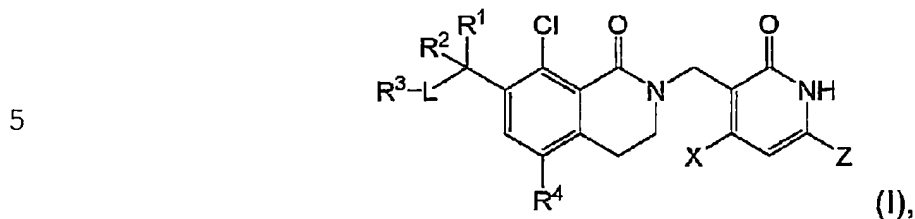
- (11) N° de publication : **MA 40225 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/47; A61P 35/00; C07D 405/14; C07D 401/14; C07D 401/06**
- (43) Date de publication : **31.05.2019**

-
- (21) N° Dépôt : **40225**
- (22) Date de Dépôt : **05.06.2015**
- (30) Données de Priorité : **17.06.2014 US 201462013410 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/054272 05.06.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15730290.2**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KUNG, Pei-Pei ; COLLINS, Michael, Raymond ; KANIA, Robert, Steven ; KUMPF, Robert, Arnold ; RICHTER, Daniel, Tyler ; SUTTON, Scott, Channing ; WYTHES, Martin, James**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DIHYDROISOQUINOLINONE SUBSTITUÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule générale (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, L, X et Z sont tels que définis ici, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, des compositions pharmaceutiques comprenant ces composés et sels, ainsi que des procédés d'utiliser de tels composés, sels et compositions pour le traitement de la croissance cellulaire anormale, y compris le cancer.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
dans lequel :

10 R^1 est choisi dans le groupe constitué par F, un alkyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , $C(O)R^5$, cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons et hétéroaryle de 5 à 12 chaînons, où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^6 ,
15 et chacun dudit cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 12 chaînons est facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 ;

R^2 est H, F ou un alkyle en C_1-C_4 ;

L est une liaison ou un alkylène en C_1-C_4 ;

20 R^3 est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons et hétéroaryle de 5 à 12 chaînons, où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 est facultativement substitué
25 par un ou plusieurs R^6 , et chacun dudit cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 12 chaînons est facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 ;

30 R^4 est H, un halogéno ou alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^6 ;

R^5 est un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{14} ;

35 chaque R^6 est indépendamment OH, F, CN ou un alkoxy en C_1-C_4 ;

chaque R^7 est indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , OH, F, CN, alkoxy en C_1-C_4 , =O ou $C-(O)R^{13}$;

5 R^8 est un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{14} ;

R^9 est H ou un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{14} ;

10 R^{10} et R^{11} sont indépendamment H ou un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{14} ;

15 R^{12} est choisi dans le groupe constitué par un cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons et hétéroaryle de 5 à 12 chaînons, où chacun dudit cycloalkyle en C_3-C_8 , hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons ou hétéroaryle de 5 à 12 chaînons est facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 ;

20 chaque R^{13} est indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{15} ;

chaque R^{14} et R^{15} est indépendamment OH, F, CN ou un alkoxy en C_1-C_4 ; et

25 X et Z sont indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , fluoralkyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 ou fluoralkoxy en C_1-C_4 .

2. Composé ou sel selon la revendication 1, dans lequel R^2 est H.

3. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R^4 est Cl, F, Br ou CH_3 .

30 4. Composé ou sel selon la revendication 1, 2 ou 3, dans lequel X est CH_3 , OCH_3 ou $OCHF_2$ et Z est CH_3 .

5. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R^1 est un alkoxy en C_1-C_4 facultativement substitué par un ou plusieurs R^6 .

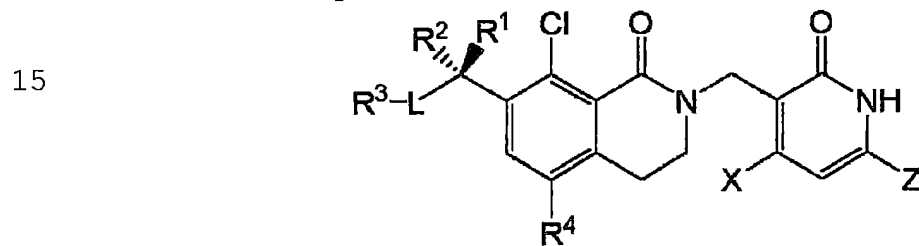
35 6. Composé ou sel selon la revendication 5, dans lequel ledit alkoxy en C_1-C_4 est OCH_3 .

7. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R^1 est un alkyle en C_1-C_4 facultativement substitué par un ou plusieurs R^6 .

8. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel L est une liaison et R^3 est un hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 .

9. Composé ou sel selon la revendication 8, dans lequel ledit hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons est choisi dans le groupe constitué par un oxétanyle, tétrahydrofuranyle et tétrahydropyranyle, chacun facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 .

10. Composé de Formule (I-A) :



20 (I-A)

selon la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

R^1 est un alkoxy en C_1-C_4 ;

R^2 est H ;

25 L est une liaison ;

R^3 est un hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons, facultativement substitué par un ou plusieurs R^7 ;

R^4 est H ou Cl ;

30 chaque R^7 est indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , OH, F, CN, alkoxy en C_1-C_4 , =O ou $C-(O)R^{13}$;

chaque R^{13} est indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , où chacun dudit alkyle en C_1-C_4 est facultativement substitué par un ou plusieurs R^{15} ;

35 chaque R^{15} est indépendamment OH, F, CN ou alkoxy en C_1-C_4 ; et

X et Z sont indépendamment un alkyle en C₁-C₄, fluoralkyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄ ou fluoralkoxy en C₁-C₄.

5 11. Composé ou sel selon la revendication 10, dans lequel R³ est un hétérocyclyle de 3 à 12 chaînons choisi dans le groupe constitué par un oxétanyle, tétrahydrofuranyle et tétrahydropyranyle, chacun facultativement substitué par un ou plusieurs R⁷.

10 12. Composé selon la revendication 1 qui est une 5,8-dichloro-2-[(4-méthoxy-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-yl)méthyl]-7-[(R)-méthoxy(oxétane-3-yl)méthyl]-3,4-dihydro-isoquinoline-1(2H)-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

15 13. Composé selon la revendication 1 qui est une 5,8-dichloro-2-[(4-méthoxy-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-yl)méthyl]-7-[(R)-méthoxy(oxétane-3-yl)méthyl]-3,4-dihydro-isoquinoline-1(2H)-one.

20 14. Composé selon la revendication 1 qui est une 5,8-dichloro-2-[(4-méthoxy-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-yl)méthyl]-7-[méthoxy(oxétane-3-yl)méthyl]-3,4-dihydro-isoquinoline-1(2H)-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

25 15. Composé selon la revendication 1 qui est une 5,8-dichloro-2-[(4-méthoxy-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-yl)méthyl]-7-[(S)-méthoxy(oxétane-3-yl)méthyl]-3,4-dihydro-isoquinoline-1(2H)-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

30 16. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un véhicule ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35 17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation dans le traitement d'une croissance cellulaire anormale chez un sujet.



18. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation selon la revendication 17, où la croissance cellulaire anormale est le cancer.

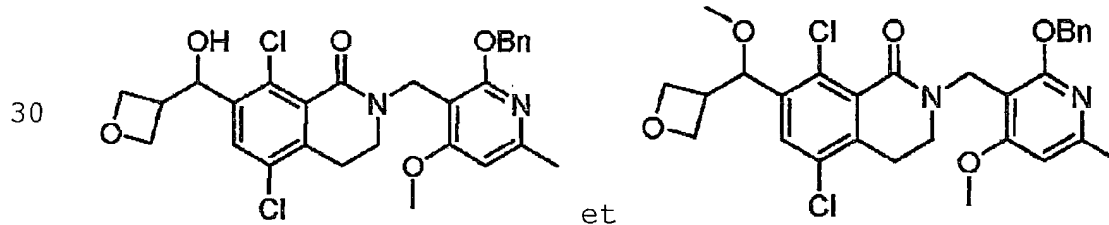
19. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation selon la revendication 18, où le cancer est choisi dans le groupe constitué par le lymphome folliculaire, le lymphome diffus à grandes cellules B, la tumeur du cerveau, la tumeur du sein, la tumeur du col de l'utérus, la tumeur colorectale, la tumeur de l'endomètre, la tumeur de l'œsophage, la tumeur gastrique/de l'estomac, la tumeur de la tête et du cou, la tumeur hépatocellulaire, la tumeur du larynx, la tumeur du poumon, la tumeur buccale, la tumeur de l'ovaire, la tumeur de la prostate, la tumeur des testicules, et les carcinomes et sarcomes de la thyroïde.

20. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, où le sujet est un sujet humain.

21. Combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et d'un ou de plusieurs agents anticancéreux supplémentaires.

22. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation dans le traitement d'un trouble médié par EZH2 chez un sujet.

23. Composé choisi dans le groupe constitué par :



35

