

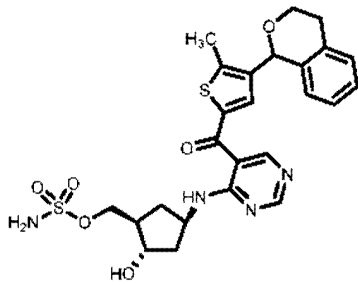
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40247 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/34; C07F 9/6558;
A61K 31/505; A61K 31/506;
C07D 239/24; C07D 405/06;
C07D 409/06; C07D 409/14;
C07D 471/04; C07D 487/04;
C07D 491/052; C07D 493/04;
C07D 495/04; C07D 498/04;
C07D 513/04; C07F 9/535;
C07F 9/54; C07F 9/655;
A61K 31/44**
-
- (21) N° Dépôt : **40247**
- (22) Date de Dépôt : **30.06.2015**
- (30) Données de Priorité :
01.07.2014 US 201462019756 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/038712 30.06.2015
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15815330.4
- (71) Demandeur(s) :
Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139 (US)
- (72) Inventeur(s) :
XU, He ; DUFFEY, Matthew O. ; ENGLAND, Dylan ; FREEZE, Scott ; HU, Zhigen ; MCINTYRE, Charles ; MIZUTANI, Hirotake ; ONO, Koji ; LANGSTON, Steven P.
- (74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS HÉTÉROARYLE UTILES EN TANT QU'INHIBITEURS DE L'ENZYME D'ACTIVATION SUMO**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des entités chimiques qui sont des composés de formule (I); ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables; Y, Ra, Ra', Rb, Rc, X1, X2, X3, Rd, Z1 et Z2 ont les valeurs décrites ici et les configurations stéréochimiques décrites aux positions suivies d'un astérisque indiquent la stéréochimie absolue. Les entités chimiques selon la description peuvent être utiles en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme d'activation de Sumo (SAE). La présente invention concerne en outre des

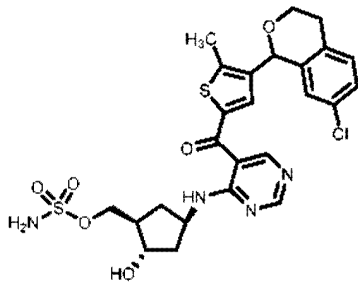
compositions pharmaceutiques comprenant un composé de la description et des procédés d'utilisation de ces compositions dans le traitement de maladies ou de troubles prolifératifs, inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératifs.

Revendications

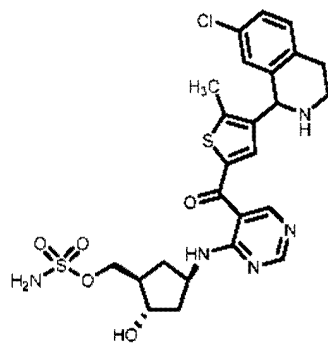
1. Entité chimique choisie parmi :



I-256;



I-257;



I-263;

et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

2. Entité chimique selon la revendication 1, l'entité chimique étant choisie parmi :

I-256 sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ; et
sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
I-256a sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
I-256b sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

3. Entité chimique selon la revendication 2, l'entité chimique étant choisie parmi :

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-256b et des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

4. Entité chimique selon la revendication 3, l'entité chimique étant la forme cristalline 1 de :

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-256b, la forme 1 étant caractérisée par un pic de diffraction des rayons X sur poudre à un angle 2θ de $21,1^\circ$.

5. Entité chimique selon la revendication 1, l'entité chimique étant choisie parmi :

I-257 sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;

et

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;

I-257a sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1S)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;

I-257a sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

6. Entité chimique selon la revendication 5, l'entité chimique étant choisie parmi :
sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-257b et des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

7. Entité chimique selon la revendication 6, l'entité chimique étant la forme cristalline 1 de :
sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-isochromén-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-257b ; la forme 1 étant caractérisée par un pic de diffraction des rayons X sur poudre à un angle 2θ de $25,2^\circ$.

8. Entité chimique selon la revendication 1, l'entité chimique étant choisie parmi :
I-263a sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
I-263b sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle ;
et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

9. Entité chimique selon la revendication 8, l'entité chimique étant choisie parmi :
sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-263a et des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

10. Entité chimique selon la revendication 9, l'entité chimique étant la forme cristalline 1 de :

40247B1
sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-263a ; la forme 1 étant caractérisée par un pic de diffraction des rayons X sur poudre à un angle 2θ de $21,6^\circ$.

11. Entité chimique selon la revendication 9, l'entité chimique étant la forme cristalline 2 de :

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-263a ; la forme 2 étant caractérisée par un pic de diffraction des rayons X sur poudre à un angle 2θ de $19,0^\circ$.

12. Entité chimique selon la revendication 9, l'entité chimique étant la forme cristalline 3 de :

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1R)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-263a ; la forme 3 étant caractérisée par un pic de diffraction des rayons X sur poudre à un angle 2θ de $15,6^\circ$.

13. Entité chimique selon la revendication 8, l'entité chimique étant choisie parmi :

sulfamate de [(1R,2S,4R)-4-{{5-({4-[(1 S)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthyl-2-thiényl}carbonyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl]méthyle de formule I-263b et des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

14. Composition pharmaceutique comprenant l'entité chimique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Entité chimique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, pour utilisation dans le traitement du cancer.