



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40366 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4709; A61P 29/00; C07D 405/14; A61P 35/00; C07D 401/12; A61P 31/12**
- (43) Date de publication : **28.02.2019**
- 
- (21) N° Dépôt : **40366**
- (22) Date de Dépôt : **09.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **12.09.2014 US 201462049449 P**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15760461.2**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/070665 09.09.2015**
- (71) Demandeur(s) : **GlaxoSmithKline Intellectual Property (No.2) Limited, 980 Great West Road Brentford Middlesex, TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **ATKINSON, Stephen John ; HIRST, David Jonathan ; SEAL, Jonathan Thomas ; WELLAWAY, Christopher Roland ; HUMPHREYS, Philip G. ; LINDON, Matthew J. ; PRESTON, Alexander G.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE TÉTRAHYDROQUINOLINE À TITRE D'INHIBITEURS DES BROMODOMAINES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés spécifiques, des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés et leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de la bromodomaïne.

**Revendications**

1. Composé sélectionné dans le groupe constitué :
- 5 du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- 10 du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-*N*-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-((*R*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- 15 du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-((*S*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- 20 du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-*N*-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-((*S*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- 25 du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-((*R*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-cyanopyrazin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- du 1-acétyl-4-((5-cyanopyrazin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;
- 30

du 1-acétyl-*N*-éthyl-4-((5-fluoropyridin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du 1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ; et

5 du 1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide

ou un sel de ceux-ci.

2. Composé selon la revendication 1 sélectionné dans le groupe constitué :

10 du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

15 du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-*N*-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-((*R*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

20 du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-((*S*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

25 du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-*N*-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-((*S*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-((*R*)-2-hydroxypropyl)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyrazin-2-yl)amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

5 du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyrazin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

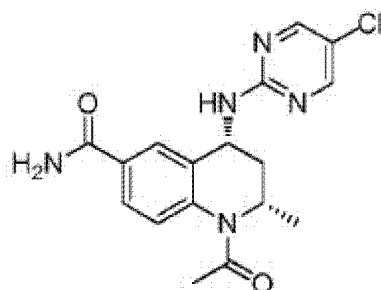
du (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acétyl-*N*-éthyl-4-((5-fluoropyridin-2-yl)-amino)-2,3-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ;

10 du (2*S*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide ; et

du (2*S*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)-*N*-éthyl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine-6-carboxamide

ou un sel de ceux-ci.

15 3. Composé selon la revendication 1 qui est le (2*S*,4*R*)-1-acétyl-4-((5-chloropyrimidin-2-yl)amino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-quinoléine-6-carboxamide



ou un sel de celui-ci.

20 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 sous la forme d'une base libre.

25 6. Composition pharmaceutique qui comprend un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans la revendication 4 et un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

7. Produit combiné comprenant un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans la revendication 4 conjointement avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiquement actifs.

5 8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans la revendication 4 pour une utilisation en thérapie.

9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans la revendication 4, pour une utilisation dans le traitement de maladies ou d'affections pour lesquelles un inhibiteur de bromodomaine est indiqué.

10 10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 9, dans lequel la maladie ou l'affection est une affection auto-immune et/ou inflammatoire aiguë ou chronique.

15 11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 10, dans lequel l'affection auto-immune et/ou inflammatoire aiguë ou chronique est la polyarthrite rhumatoïde.

12. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 9, dans lequel la maladie ou l'affection implique une réponse inflammatoire à une infection par des bactéries, un virus, des champignons, un parasite ou leurs toxines.

20 13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 9, dans lequel la maladie ou l'affection est infection virale.

25 14. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 9, dans lequel la maladie ou l'affection est un cancer.

30 15. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 14, dans lequel le cancer est sélectionné parmi des carcinomes épithéliaux hématologiques incluant du poumon, du sein et du côlon, des carcinomes de la ligne médiane, des tumeurs du mésenchyme, hépatiques, rénales et neurologiques.