



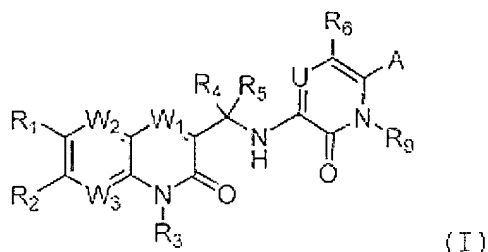
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40481 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4704; A61K 31/4709; C07D 471/04; C07D 401/12; C07D 401/14; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2019**

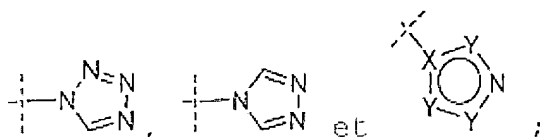
-
- (21) N° Dépôt : **40481**
- (22) Date de Dépôt : **18.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **19.09.2014 US 201462053006 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/051055 18.09.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15778433.1**
- (71) Demandeur(s) : **Forma Therapeutics, Inc., 500 Arsenal St., Suite 100 Watertown, MA 02472 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ASHWELL, Susan ; CAMPBELL, Ann-Marie ; CARAVELLA, Justin Andrew ; DIEBOLD, R. Bruce ; ERICSSON, Anna ; GUSTAFSON, Gary ; LIN, Jian ; LU, Wei ; WANG, Zhongguo ; LANCIA, Jr., David R.**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE PYRIDIN-2-(1H)-ONE-QUINOLINONE À TITRE D'INHIBITEURS D'ISOCITRATE DÉSHYDROGÉNASE MUTANTE**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne des inhibiteurs de protéines d'isocitrate déshydrogénase mutantes (mt-IDH) ayant une activité néomorphe, utiles pour traiter les troubles liés à la prolifération cellulaire et les cancers, de Formule : (I) où A, U, W1, W2, W3, R1-R6, et R9 sont tels que décrits dans la présente.

Revendications

1. Composé de formule I :



ou sel pharmaceutique, énantiomère, hydrate, solvate ou tautomère de celui-ci, dans lequel : chaque W1 et W2 est indépendamment CH, CF ou N ; W3 est indépendamment, CR2 ou N ; U est N ou CR6 ; A est choisi dans le groupe constitué de H, D, halogène, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH2, -C(O)NHR, R'S(O)2-, -O(CH2)nC(O)R', R'S(O)-, hétéroaryle, -SOMe, -SO2Me,



dans lequel X et Y sont, indépendamment dans chaque occurrence, C, N, NR', S et O, à condition que le cycle contenant X et Y ne puisse pas comporter plus de 4 atomes N ou NH ou plus d'un atome S ou O, et dans lequel S et O ne sont pas contigus ;

R et R', à chaque occurrence, sont indépendamment choisis dans le groupe constitué de H, OH, CN, -CH2CN, halogène, -NR7R8, CHCF2, CF3, alkyle en C1-C6, R7S(O)2-, alcoxy en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, cycloalkylalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaîons, aryle, et hétéroaryle, chaque R étant facultativement substitué par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué de OH, halogène, alcoxy en C1-C6, NH2, R7S(O)2-, CN, cycloalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaîons, aryle, hétéroaryle, et R7S(O)- ;

R1 est indépendamment OH, CN, halogène, CHCF2, CF3, alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcényle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaîons, aryle, ou hétéroaryle, chaque alkyle en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en

C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons, aryle, ou hétéroaryle étant facultativement substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis dans le groupe constitué d'halogène, OH, NH₂, CN, alkyle en C1-C6, et alcoxy en C1-C6; chaque R₂ est indépendamment H, OH, CN, halogène, CF₃, CHF₂, benzyle, alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHR'R₇ ou OCHR'R₇, dans lequel alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6 est facultativement substitué par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué d'alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, cycloalkyle en C3-C8 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons, aryle, -hétéroaryl-C(O)NH₂, et hétéroaryle ; ou R₁ et R₂ peuvent être combinés pour former un cycloalkyle en C4-C6 ou un hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons contenant au moins un atome choisi dans le groupe constitué de N, O, et S ; R₃ est H, alkyle en C1-C6 ou -OH ; R₄ et R₅ sont indépendamment H, halogène, CH₂OH, alkyle en C1-C3, ou alkyle en C1-C3 substitué par halogène, ou R₄ et R₅, lorsqu'ils sont combinés, peuvent former un cycloalkyle en C3-C6 ou hétérocyclyle en C3-C6 ; chaque R₆ est H, halogène, alkyle en C1-C6, alkyle en C1-C6 substitué par halogène, alcoxy en C1-C6, alcoxy en C1-C6 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons, aryle ou hétéroaryle ; R₇ et R₈ sont indépendamment H, alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons, aryle, et hétéroaryle ; ou, lorsqu'ils sont combinés, R₇ et R₈ peuvent former un cycle hétérocyclyle ou hétéroaryle de 3 à 8 chaînons ;

R₉ est indépendamment H, D, CD₃, CF₃, alkyle en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, cycloalkyle en C3-C8, l'alkyle, alcényle, alcynyle, et cycloalkyle étant facultativement substitué par amino, OH, halogène, ou alcoxy ; n est 0, 1 ou 2 ; et r est 0, 1 ou 2 ; à condition que lorsque A est H, alors R₁ n'est pas alkyle en C1-C6 ou alcoxy en C1-C6 et R₁ et R₂ ne peuvent pas se combiner pour former un hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est CN, H ou F.
3. Composé selon la revendication 2, dans lequel A est CN et U est N.
4. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est CN et R₉ est H, alkyle en C1-C6 ou cycloalkyle en C3-C6.
5. Composé selon la revendication 4, dans lequel R₉ est méthyle.
6. Composé selon la revendication 1, dans lequel R₃ est H, méthyle ou éthyle.
7. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

a) R4 et R5 sont H ; ou

b) R4 est H et R5 est méthyle ; ou

c) R4 et R5 sont halogène ; ou

d) R4 est F et R5 est méthyle ; ou

e) R4 et R5 peuvent se combiner pour former un cycloalkyle en C3-C5.

8. Composé selon la revendication 1, dans lequel R4 est H et R5 est (S)-méthyle

9. Composé selon la revendication 1, dans lequel W1, W2, et W3 sont CH, ou CF.

10. Composé selon la revendication 1, dans lequel W1 ou W3 est N.

11. Composé selon la revendication 1, dans lequel R1 est halogène.

12. Composé selon la revendication 11, dans lequel R1 est chloro.

13. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

a) R2 est H, halogène, ou alcoxy en C1-C6; ou

b) R2 est alcoxy en C1-C6 substitué par hétéroaryle ou hétérocyclyle de 3 à 8 chaînons.

14. Composé selon la revendication 1 choisi dans le groupe constitué de :

5-[[[6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)méthyl]amino]-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

6-chloro-3-[[[1-éthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]méthyl]-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-3-[[[1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]méthyl]-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

5-[[[6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)méthyl]amino]-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

6-chloro-3-[[[1-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]méthyl]-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-3-[[[1,6-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]méthyl]-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

3-[[[6-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]méthyl]-6-chloro-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-3-({ [2-oxo-6-(trifluorométhyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino)méthyl)-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-3-({ [1-méthyl-2-oxo-6-(trifluorométhyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino)méthyl)-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-7-méthoxy-3-({[1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino)méthyl)-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

6-chloro-3-({[1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino)méthyl}-7-(pyridin-2-ylméthoxy)-1,2-dihydroquinoléin-2-one ;

5-{{{1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{{1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]amino}-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{{1R)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]aminol-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{{1S)-1-(6-chloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]aminol-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{{1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]aminol-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{{1R)-1-(6-chloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]aminol-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-[[1-(6-chloro-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]aminol-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(6-chloro-7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1R)-1-(6-chloro-7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-[[1-(6-chloro-7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl]amino]-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[6-chloro-2-oxo-7-(pyridin-2-ylméthoxy)-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl]amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ; 5-{{(1R)-1-[6-chloro-2-oxo-7-(pyridin-2-ylméthoxy)-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl]amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{1-[6-chloro-2-oxo-7-(pyridin-2-ylméthoxy)-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ; 5-{{(1S)-1-{6-chloro-2-oxo-7-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)éthoxy]-1,2-dihydroquinoléin-3-yl}éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[6-chloro-7-(cyclopropylméthoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[6-chloro-2-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(6-chloro-8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1R)-1-(7-chloro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(7-chloro-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl}amino}-6-oxo-1-(trifluorométhyl)-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[6-chloro-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-(6-chloro-7-cyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[6-chloro-7-[(2-hydroxy-2-méthylpropyl)amino]-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[7-(azétidin-1-yl)-6-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

5-{{(1S)-1-[7-(azétidin-1-yl)-6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl]éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile ;

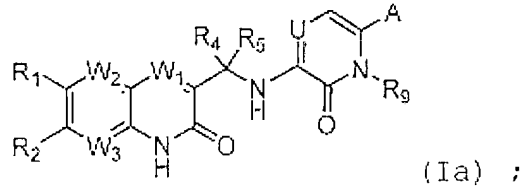
6-chloro-3-{{(1S)-1-[[1-méthyl-2-oxo-6-(1H-1,2,3,4-tétrazol-1-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino]éthyl}-1,2-dihydroquinoléin-2-one ; et

5-{{(1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl}amino}-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide.

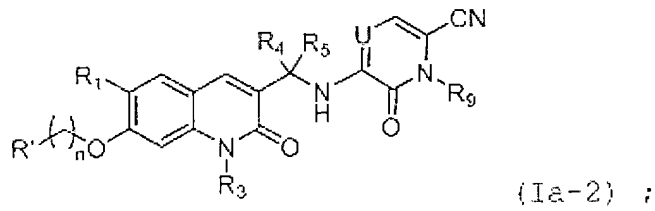
15. Composé selon la revendication 1, le composé étant le 5-(((1S)-1-(6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)éthyl)amino)-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carbonitrile.

16. Composé selon la revendication 1 ayant :

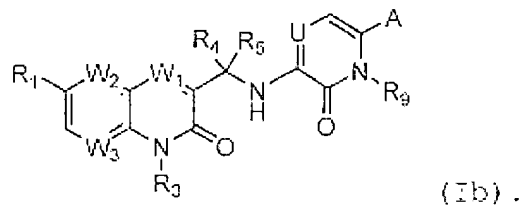
a) la formule Ia:



ou b) la formule Ia-2 :

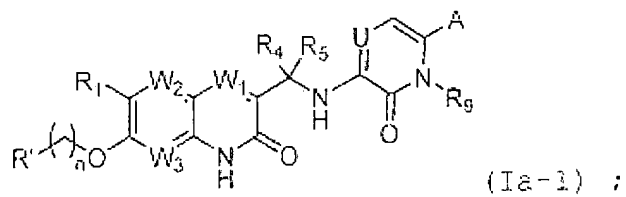


ou c) la formule Ib :



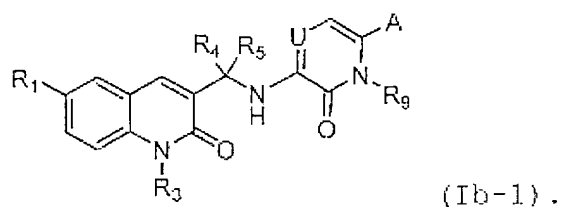
17. Composé selon la revendication 16 ayant :

a) la formule Ia-1 :



ou

b) la formule Ib-1 :



18. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.