



(12) BREVET D'INVENTION

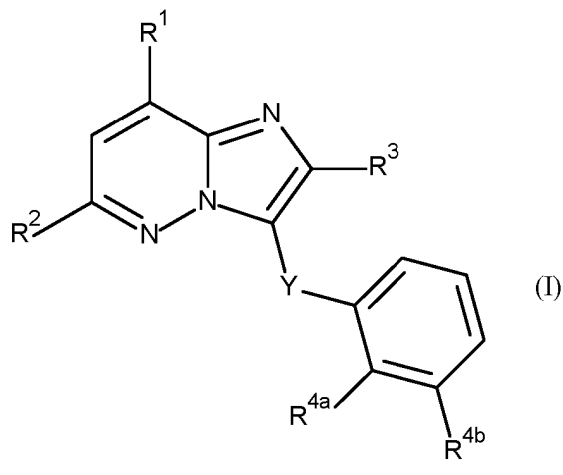
- (11) N° de publication : **MA 41174 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/5025; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2019**

-
- (21) N° Dépôt : **41174**
- (22) Date de Dépôt : **18.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **19.12.2014 EP 14199322**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/080604 18.12.2015**
- (86) N° Numéro de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15810784.7
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **MEVELLEC, Laurence, Anne ; PASQUIER, Elisabeth, Thérèse, Jeanne ; MERCEY, Guillaume, Jean, Maurice ; MEERPOEL, Lieven ; BERTHELOT, Didier, Jean-Claude ; COUPA, Sophie ; PONCELET, Virginie, Sophie ; PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance ; QUEROLLE, Olivier, Alexis, Georges ; MEYER, Christophe ; ANGIBAUD, Patrick, René ; DEMESTRE, Christophe, Gabriel, Marcel**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'IMIDAZOPYRIDAZINE UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE PI3KBETA**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'imidazopyridazine substitués de formule (I) dans laquelle les variables sont telles que définies dans les revendications. Les composés selon la présente invention sont utiles en tant qu'inhibiteurs de p3β. L'invention concerne également des procédés de préparation de tels nouveaux composés, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés en tant que principes actifs, ainsi que l'utilisation desdits composés comme médicament.

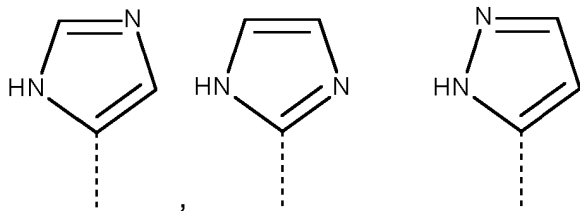
Revendications

1. Composé de Formule (I)



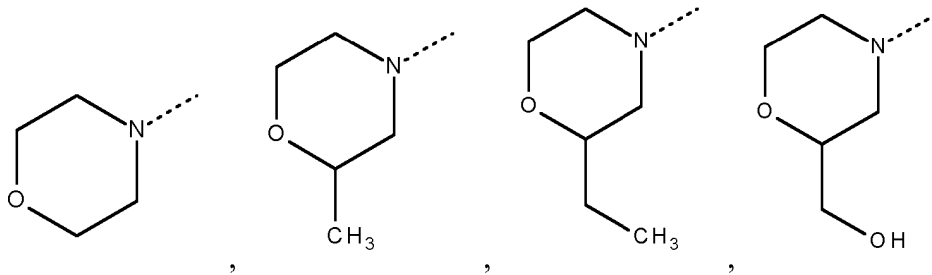
forme tautomère ou stéréoisomère de celui-ci, où

R^1 représente $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,

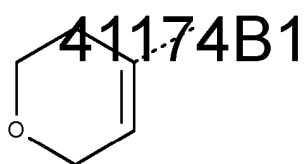


ou ;

R^2 représente

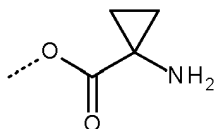


, ou



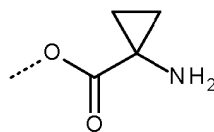
;

R^3 représente un groupement alkyle en C_{1-4} ; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^q$; ou alkyle en C_{1-4} substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupements halogéno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-(\text{SO}_2)$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{OH}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -(alkyle en $C_{1-4})$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -(alkyle en $C_{1-4})$ -



Ar, ' et $-\text{NH}$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{OH}$;

R^q représente un groupement halogéno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-(\text{SO}_2)$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{O}$ -



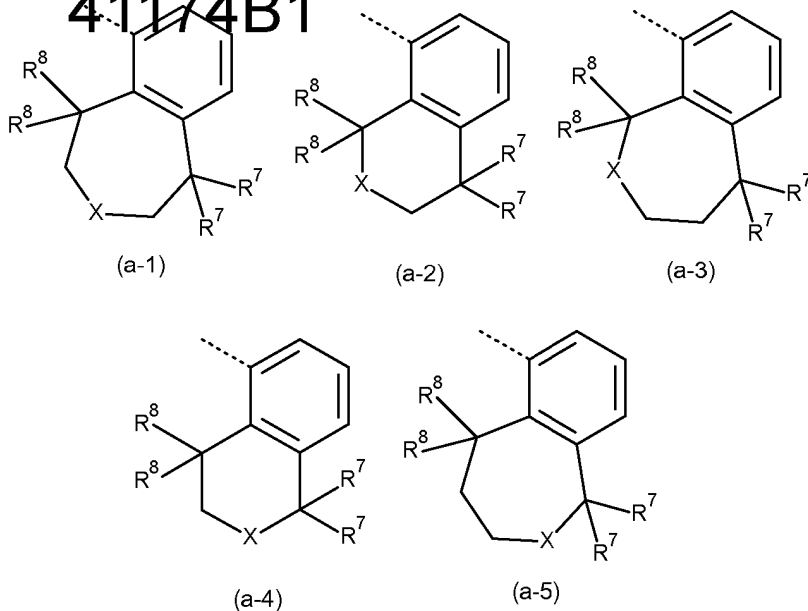
$(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{Ar}$, ' ou $-\text{NH}$ -(alkyle en $C_{1-4})-\text{OH}$;

Y représente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{NH}-$;

R^{4a} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_{1-4} , Het^a ou alkyle en C_{1-4} substitué par un ou plusieurs substituants, chacun étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ et Het^a ;

R^{4b} représente un atome d'hydrogène ou un groupement halogéno, alkyle en C_{1-4} ou alkyle en C_{1-4} substitué par un ou plusieurs substituants halogéno ;

ou R^{4a} et R^{4b} forment conjointement avec le cycle phényle auquel ils sont liés une structure de Formule (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) ou (a-5) :



X représente un groupement -NH-, -O- ou -N(alkyle en C₁₋₃)- ;
 les deux substituants R⁷ sont identiques et sont choisis dans le
 groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements
 fluoro et méthyle ; ou les deux substituants R⁷ forment
 conjointement avec l'atome de carbone commun auquel ils sont
 liés un groupement cyclopropyle, cyclobutyle ou oxétanyle ;
 les deux substituants R⁸ sont identiques et sont choisis dans le
 groupe constitué par l'atome d'hydrogène et le groupement
 méthyle ; ou les deux substituants R⁸ forment conjointement avec
 l'atome de carbone commun auquel ils sont liés un groupement
 cyclopropyle, cyclobutyle ou oxétanyle ;
 R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁₋₆
 ou alkyle en C₁₋₆ substitué par un groupement -OH ;
 R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁₋₆
 ou alkyle en C₁₋₆ substitué par un groupement -OH ;
 Ar représente un groupement phényle éventuellement substitué par
 hydroxy ;
 chacun des radicaux Het^a représente indépendamment un groupement
 hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons ainsi qu'au
 moins un hétéroatome, chacun étant indépendamment choisi parmi
 O, S, S(=O)_p et N ; ledit groupement hétérocyclyle saturé
 comportant 4, 5 ou 6 chaînons est éventuellement substitué par
 un ou deux substituants, chacun étant indépendamment choisi dans
 le groupe constitué par les groupements alkyle en C₁₋₄, -S(=O)₂-
 alkyle en C₁₋₆, hydroxy, -(alkyle en C₁₋₄)-S(=O)₂-alkyle en C₁₋₆ et
 alkyle en C₁₋₄ substitué par un groupement hydroxy ; ou deux

substituants sur le même atome de carbone dudit groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons forment conjointement avec l'atome de carbone commun auquel ils sont liés le Cycle B ;

le Cycle B représente un groupement cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou un groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons ainsi qu'au moins un hétéroatome, chacun étant indépendamment choisi parmi O, S, S(=O)_p et N ; chacun desdits groupements cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons est éventuellement substitué par un ou deux substituants alkyle en C₁₋₄, par un substituant alkyle en C₁₋₄ et un substituant hydroxy, ou par un substituant hydroxy ;

p représente 1 ou 2 ;

ou N-oxyde, sel d'addition pharmaceutiquement acceptable ou solvate de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, où

R^{4a} représente un groupement alkyle en C₁₋₄, Het^a ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants, chacun étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par -OH, -NR⁵R⁶ et Het^a ;

R^{4b} représente un atome d'hydrogène ou un groupement halogéno, alkyle en C₁₋₄ ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants halogéno ;

ou R^{4a} et R^{4b} forment conjointement avec le cycle phényle auquel ils sont liés une structure de Formule (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) ou (a-5) ;

X représente un groupement -NH- ou -O- ;

les deux substituants R⁷ sont identiques et sont choisis dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements fluoro et méthyle ;

les deux substituants R⁸ sont identiques et sont choisis dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et le groupement méthyle ;

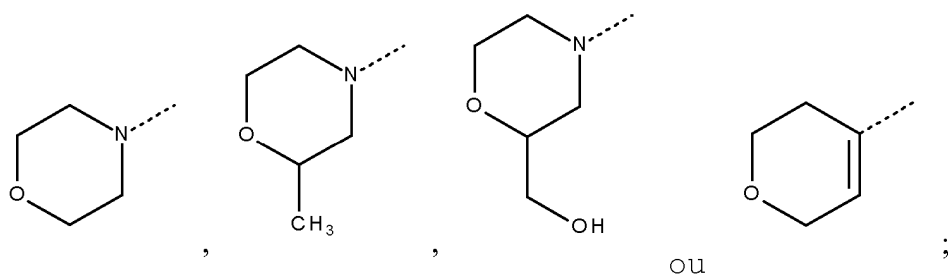
R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁₋₆ ou alkyle en C₁₋₆ substitué par un groupement -OH ;

R⁶ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁₋₆ ou alkyle en C₁₋₆ substitué par un groupement -OH ;

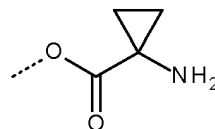
chacun des radicaux Het^a représente indépendamment un groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons ainsi qu'au moins un hétéroatome, chacun étant indépendamment choisi parmi O, S, S(=O)_p et N ; ledit groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons est éventuellement substitué par un ou deux substituants, chacun étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par les groupements alkyle en C₁₋₄, -S(=O)₂-alkyle en C₁₋₆, hydroxy, -(alkyle en C₁₋₄)-S(=O)₂-alkyle en C₁₋₆ et alkyle en C₁₋₄ substitué par un groupement hydroxy ; ou deux substituants sur le même atome de carbone dudit groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons forment conjointement avec l'atome de carbone commun auquel ils sont liés le Cycle B ;

le Cycle B représente un groupement cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons ainsi qu'un groupement S(=O)₂.

3. Composé selon la revendication 1, où R² représente



R³ représente un groupement alkyle en C₁₋₄ ; -CH(OH)-CH₂-R^q ; ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupements halogéno, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-alkyle en C₁₋₄, -NH-(C=O)-alkyle en C₁₋₄, -N(CH₃)-(alkyle en C₁₋₄)-SO₂-CH₃, -NH-(alkyle en C₁₋₄)-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-alkyle en



C₁₋₄, -O-(C=O)-CH(NH₂)-(alkyle en C₁₋₄)-Ar, et -NH-(alkyle en C₁₋₄)-OH ;

R^q représente -NH₂ ;

R^{4a} représente un groupement alkyle en C₁₋₄, Het^a ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants, chacun étant

indépendamment choisi dans le groupe constitué par -OH, -NR⁵R⁶ et Het^a ;

R^{4b} représente un atome d'hydrogène ou un groupement halogéno, alkyle en C₁₋₄ ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants halogéno ;

ou R^{4a} et R^{4b} forment conjointement avec le cycle phényle auquel ils sont liés une structure de Formule (a-2) ou (a-4) ;

X représente un groupement -NH- ;

les deux substituants R⁷ représentent des atomes d'hydrogène ;

les deux substituants R⁸ représentent des atomes d'hydrogène ;

R⁵ représente un atome d'hydrogène ;

R⁶ représente un groupement alkyle en C₁₋₆ substitué par un groupement -OH ;

Ar représente un groupement phényle ;

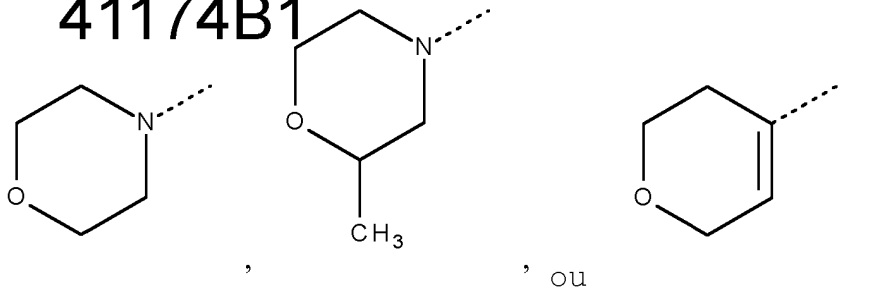
chacun des radicaux Het^a représente indépendamment un groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons ainsi qu'au moins un hétéroatome, chacun étant indépendamment choisi parmi O, S(=O)_p et N ; ledit groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons est éventuellement substitué par un ou deux substituants, chacun étant indépendamment choisi dans le groupe constitué par les groupements alkyle en C₁₋₄, -S(=O)₂-alkyle en C₁₋₆, hydroxy et alkyle en C₁₋₄ substitué par un groupement hydroxy ; ou deux substituants sur le même atome de carbone dudit groupement hétérocyclyle saturé comportant 4, 5 ou 6 chaînons forment conjointement avec l'atome de carbone commun auquel ils sont liés le Cycle B ;

le Cycle B représente un groupement hétérocyclyle saturé à 4 chaînons comportant un groupement S(=O)_p ;

p représente 2.

4. Composé selon la revendication 1, où

R² représente



R³ représente un groupement alkyle en C₁₋₄ ; ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupements halogéno, -OH, -NH-(C=O)-alkyle en C₁₋₄, -N(CH₃)-(alkyle en C₁₋₄)-SO₂-CH₃, -NH-(alkyle en C₁₋₄)-SO₂-CH₃ et -NH-(alkyle en C₁₋₄)-OH ;

R^{4a} représente un groupement alkyle en C₁₋₄ ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants Het^a ;

R^{4b} représente un groupement halogéno, alkyle en C₁₋₄ ou alkyle en C₁₋₄ substitué par un ou plusieurs substituants halogéno ;
ou R^{4a} et R^{4b} forment conjointement avec le cycle phényle auquel ils sont liés une structure de Formule (a-2) ;

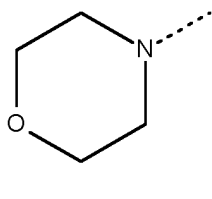
X représente un groupement -NH- ;

les deux substituants R⁷ représentent des atomes d'hydrogène ;
les deux substituants R⁸ représentent des atomes d'hydrogène ;
chacun des groupements Het^a représente indépendamment un groupement hétérocyclyle saturé à 6 chaînons comportant au moins un hétéroatome, chacun étant indépendamment choisi parmi O, S(=O)_p et N ;
p représente 2.

5. Composé selon la revendication 1, où

R¹ représente -NH₂ ;

R² représente



et Y représente -CH₂-.

6. Composé selon la revendication 1, où Y représente $-\text{CH}_2-$.

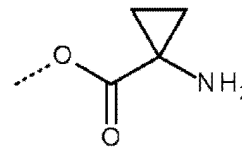
7. Composé selon la revendication 1, où R^1 représente $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ou $-\text{NH}_2$.

8. Composé selon la revendication 1, où R^{4a} représente un groupement alkyle en C_{1-4} ;

R^{4b} représente un groupement alkyle en C_{1-4} substitué par un ou plusieurs substituants halogéno.

9. Composé selon la revendication 1, où

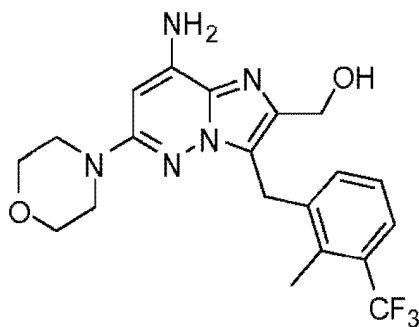
R^3 représente un groupement alkyle en C_{1-4} ; ou alkyle en C_{1-4} substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupements halogéno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -alkyle en C_{1-4} , $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ -alkyle en C_{1-4} - SO_2-CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -alkyle en C_{1-4} - OH , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -alkyle en C_{1-4} - OH , $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alkyle



en C_{1-4} , $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)$ -alkyle en C_{1-4} -Ar, et $-\text{NH}$ -alkyle en C_{1-4} - OH .

10. Composé selon la revendication 1, où Y représente $-\text{NH}-$.

11. Composé selon la revendication 1, où le composé



est

ou N-oxyde, sel d'addition pharmaceutiquement acceptable ou solvate de celui-ci.

12. Composition pharmaceutique comprenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et, au titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement active d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour utilisation en tant que médicament.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour utilisation dans le traitement prophylactique ou thérapeutique d'une maladie ou d'un état pathologique choisis parmi les suivants : cancer, troubles auto-immuns, maladies cardio-vasculaires, maladies inflammatoires, maladies neurodégénératives, allergie, pancréatite, asthme, défaillance multi-organe, maladies rénales, agrégation plaquettaire, motilité du sperme, rejet de transplantation, rejet de greffon et lésions pulmonaires.

15. Composé pour utilisation selon la revendication 14, où la maladie ou l'état pathologique est le cancer.

16. Composé pour utilisation selon la revendication 15, où la maladie ou l'état pathologique est le cancer de la prostate.