

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42456 B1**
- (43) Date de publication : **30.06.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/4355; A61K 31/4436;
A61K 31/444; A61K 31/496;
A61K 31/5355; C07K 16/28;
A61K 31/551; A61K 39/00;
A61K 39/395; A61K 45/06;
A61P 35/00; C07D 495/04**

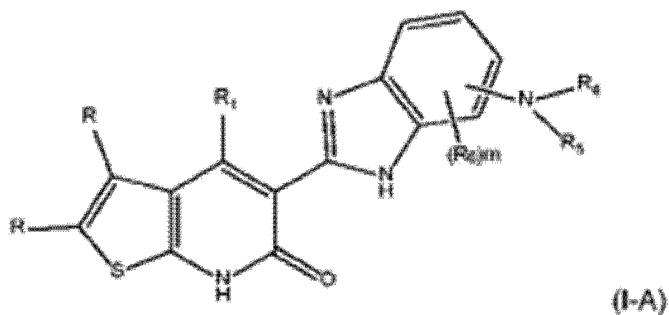
-
- (21) N° Dépôt :
42456
- (22) Date de Dépôt :
23.06.2016
- (30) Données de Priorité :
25.06.2015 US 201562184348 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/CA2016/050734 23.06.2016
- (71) Demandeur(s) :
University Health Network, 190 Elizabeth Street R. Fraser Elliott Building - Room 1S-417 Toronto, Ontario M5G 2C4 (CA)
- (72) Inventeur(s) :
SAMPSON, Peter Brent ; PATEL, Narendra Kumar B. ; PAULS, Heinz W. ; LI, Sze-Wan ; NG, Grace ; LAUFER, Radoslaw ; LIU, Yong ; LANG, Yunhui
- (74) Mandataire :
H&H IP LAW
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16813437.7**

(54) Titre : **INHIBITEURS DE HPK1 ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de thiénopyridinone de formule (I) et des sels de ceux-ci pharmaceutiquement acceptables. Dans ces composés, l'un de X1, X2, et X3 est S et les deux autres sont chacun indépendamment CR, R et toutes les autres variables sont telles que définies dans la description. Ces composés sont connus pour inhiber l'activité de la kinase HPK1 et pour avoir une activité antitumorale in vivo. Ces composés peuvent être efficacement combinés avec des vecteurs pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'avec d'autres techniques immunomodulatrices, telles qu'une inhibition de points de contrôle ou des inhibiteurs de l'oxydation du tryptophane. Formule (I).

Revendications

1. Composé représenté par la formule (I-A):



ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, dans lequel :

R représente H, -F, -Cl, -Br, -OH, le (C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)haloalkyle, le -(C₁-C₄)alkoxy, le -(C₁-C₄)alkylène-OH ou l'hétérocyclyle monocyclyque à 4 à 7 chaînons éventuellement remplacé par 1 à 3 groupes choisis parmi -F, -Cl, -Br, -OH, le -(C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)haloalkyle, ou le -(C₁-C₄)alkoxy ;

R₁ représente -NR^aR^b ou -OR^{a1};

R^a pour chaque occurrence représente indépendamment -H, le (C₁-C₆)alkyle, le -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cycloalkyle, l'hétérocyclyle monocyclyque -(CH₂)_n-3 à 7 chaînons, le -(CH₂)_n-ponté (C₆-C₁₂)cycloalkyle, l'hétéroaryle-(CH₂)_n-5 à 10 chaînons éventuellement remplacé ; ou

l'hétérocyclyle ponté -(CH₂)_n-6 à 12 chaînons, dans lequel le -(C₁-C₆)alkyle, le -(CH₂)_n-(C₃-C₇)cycloalkyle, l'hétérocyclyle monocyclyque -(CH₂)_n-3 à 7 chaînons, le -(CH₂)_n-ponté (C₆-C₁₂)cycloalkyle, l'hétéroaryle -(CH₂)_n-5 à 10 chaînons, ou l'hétérocyclyle ponté -(CH₂)_n-6 à 12 chaînons, est éventuellement remplacé par 1 à 3 groupes choisis parmi -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, le -(C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)haloalkyle, le -(C₁-C₄)alkoxy, le -(C₁-C₄)haloalkoxy, le -(C₁-C₄)alkylène-OH, ou le -(C₁-C₄)alkylène-NH₂;

R^b pour chaque occurrence représente indépendamment -H ou le -(C₁-C₆)alkyle ; ou

R^a et R^b, avec l'azote auquel ils sont fixés, forment le -(C₃-C₁₀)hétérocyclyle ;

R^{a1} pour chaque occurrence représente indépendamment -H, le (C₁-C₆)alkyle, le (C₃-C₁₀)cycloalkyle, l'hétérocyclyle à 3 à 10 chaînons, le (C₆-C₁₀)aryl ou l'hétéroaryle à 3 à 10 chaînons ;

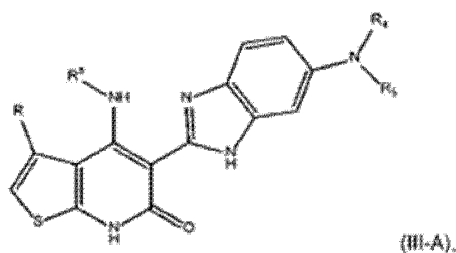
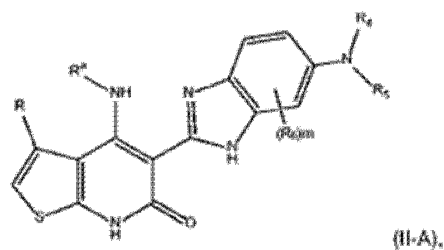
R^4 et R^5 , avec l'azote auquel ils sont fixés, forment l'hétérocyclyle monocyclique à 4 à 7 chaînons ou l'hétérocyclyle ponté à 6 à 12 chaînons, dans lequel l'hétérocyclyle monocyclique à 4 à 7 chaînons ou l'hétérocyclyle ponté à 6 à 12 chaînons est éventuellement remplacé par 1 à 3 groupes choisis parmi -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, oxo, le -(C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)haloalkyle, le -(C₁-C₄)alkoxy, le -(C₁-C₄)haloalkoxy, le -(C₁-C₄)alkylène-OH, ou le -(C₁-C₄)alkylène-NH₂;

R_6 pour chaque occurrence représente indépendamment -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, le -(C₁-C₆)alkyle, le -(C₁-C₆)haloalkyle, le -(C₂-C₆)alcényle, le -(C₂-C₆)alcynyle, le (C₃-C₆)cycloalkyle, le -(C₁-C₆)alkoxy, le -(C₁-C₆)haloalkoxy, le -(C₁-C₆)alkylène-OH, ou le -(C₁-C₆)alkylène-NH₂;

m représente 0, 1, 2 ou 3 ; et

n représente 0, 1 ou 2.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est représenté par la formule (II-A) ou (III-A) :



3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R_4 et R_5 forment, avec l'azote auquel ils sont fixés, le -N-alkylepipérazinyle ou morpholinyle, dans lequel le pipérazinyle ou le

morpholinyle est éventuellement remplacé par 1 à 2 groupes choisis parmi -F, -Cl, -Br, -OH, le -(C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)haloalkyle ou le -(C₁-C₄)alkoxy.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R_a pour chaque occurrence représente indépendamment -H, le -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cycloalkyle, l'hétérocyclyle monocyclique -(CH₂)_n-3 à 6 chaînons, dans lequel le -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cycloalkyle ou l'hétérocyclyle monocyclique -(CH₂)_n-3 à 6 chaînons est éventuellement remplacé par 1 à 3 groupes choisis parmi -F, -Cl, -Br, -CN, -NH₂, -OH, le -(C₁-C₄)alkyle, ou le -(C₁-C₄)alkoxy ; et n représente 0 ou 1.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R représente H, le -(C₁-C₄)alkyle, le -(C₁-C₄)alkoxy, le N-pipérazinyle.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R représente H.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R₄ et R₅ forment, avec l'azote auquel ils sont fixés, le -N-méthyle-pipérazinyle ou morpholinyle, tous deux étant éventuellement remplacés par un ou deux méthyles.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel R^a pour chaque occurrence représente indépendamment H ;

le-(C₃-C₆)cycloalkyle éventuellement remplacé par -OH ;

le-(CH₂)_n-tetrahydro-2H-pyran ;

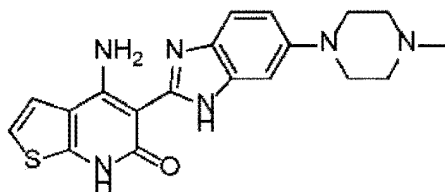
le morpholinyle ;

le pipéridinyle éventuellement remplacé par -F, -OH ou le méthyle ; ou

le tétrahydrofurane ; et

n représente 0 ou 1.

9. Composé selon la revendication 1 ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, dans lequel le composé est :



10. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et un diluant ou transporteur acceptable sur le plan pharmaceutique.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, destiné à être utilisé en médecine.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, destiné à être utilisé pour le traitement du cancer.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, destiné à être utilisé pour le traitement du cancer en combinaison avec un second traitement anticancéreux, tel qu'un agent chimiothérapeutique, un agent thérapeutique ciblé, une radiothérapie ou une intervention chirurgicale.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel de celui-ci acceptable sur le plan pharmaceutique, destiné à être utilisé pour le traitement du cancer en combinaison avec un agent immunomodulateur tel qu'un inhibiteur de point de contrôle, un anticorps anti-PD-1, un anticorps anti-CTLA4 ou un anticorps anti-PD-L1, ou un inhibiteur de l'oxydation du tryptophane, tel que l'inhibiteur IDO1, IDO2 ou TDO2.