

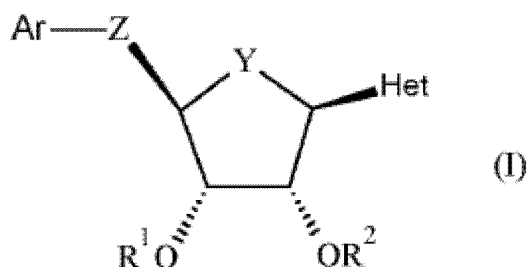
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42678 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 471/04; A61K 31/53**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**

-
- (21) N° Dépôt : **42678**
- (22) Date de Dépôt : **25.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **07.09.2015 EP 15184011**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/070097 25.08.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **MEERPOEL, Lieven ; DIELS, Gaston, Stanislas, Marcella ; VIELLEVOYE, Marcel ; WU, Tongfei ; BREHMER, Dirk ; BEKE, Lijs ; BOECKX, An ; GILISSEN, Ronaldus, Arnodus, Hendrika, Joseph ; LAWSON, Edward, Charles ; PANDE, Vineet ; PARADE, Marcus, Cornelis, Bernardus, Catharina ; SCHEPENS, Wim, Bert, Griet ; THURING, Johannes, Wilhelmus, John, F ; SUN, Weimei**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16757233.8**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES SUBSTITUÉS À CYCLE AROMATIQUE BICYCLIQUE 6-6 POUR UNE UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS DE PRMT5**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des analogues nucléosidiques substitués par un cycle aromatique bicyclique 6-6 de formule (I) dans laquelle les variables sont telles que définies dans les revendications. Les composés selon la présente invention sont utiles comme inhibiteurs de PRMT5. L'invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés comme principe actif ainsi que l'utilisation desdits composés comme médicament.

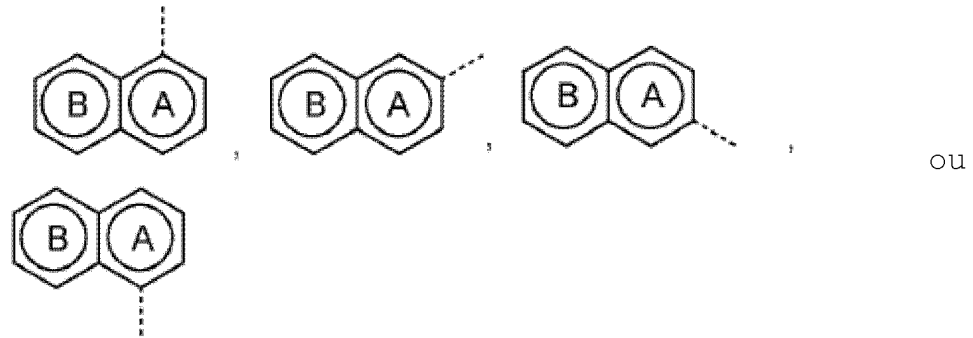
Revendications

1. Composé de Formule (I)



- 5 R^1 représentant hydrogène ou $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$;
 R^2 représentant hydrogène ou $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$;
 Y représentant $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CF}_2-$;
 Z représentant $-\text{CH}_2-$, $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, ou $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;
 10 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , et R^{5h} représentant chacun indépendamment hydrogène ou $\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$;
 X représentant $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, ou $-\text{NR}^{11}-$;
 R^{11} représentant hydrogène, $\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$, ou $\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$ substitué par un substituant choisi dans le groupe
 15 constitué par $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$, R^{12} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkyle}$, et $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyle})_2$;
 R^{12} représentant un cycle hétérocyclique à 4, 5, 6 ou 7 chaînons contenant un atome d'azote et éventuellement un atome d'oxygène ; ledit cycle
 20 hétérocyclique à 4, 5, 6 ou 7 chaînons étant fixé au reste de la molécule via un atome d'azote de cycle ;

Ar représentant un système cyclique aromatique bicyclique à 10 chaînons constitués de deux cycles à 6 chaînons condensés,



5

au moins un 1 atome de carbone de cycle du cycle B étant remplacé par un atome d'azote ;

éventuellement 1 atome de carbone de cycle supplémentaire du cycle A ou du cycle B étant remplacé par un atome d'azote ; étant entendu que lorsqu'un atome d'azote remplace l'un des deux atomes de carbone condensés, un groupe carbonyle est présent dans ledit système cyclique aromatique bicyclique ;

Ar étant éventuellement substitué par un, deux, trois ou quatre substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alkyle, -N(C₁₋₄alkyle)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, cyano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alkyle, -C(=O)-C₁₋₄alkyle, C₁₋₄alkyloxy, -C(=O)-O-C₁₋₄alkyle, C₃₋₆cycloalkyle, -O-C₃₋₆cycloalkyle, -NH-C₃₋₆cycloalkyle, -N(C₃₋₆cycloalkyle)₂, C₂₋₆alcényle, C₁₋₄alkyle substitué par un C₁₋₄alkyloxy, et C₁₋₄alkyle éventuellement substitué par un -NR^{10a}R^{10b} ;

R^{10a} et R^{10b} représentant chacun indépendamment hydrogène ou C₁₋₄alkyle ;

R^{10c} et R^{10d} représentant chacun indépendamment C₃₋₆cycloalkyle ; R¹³ ; R¹⁴ ; C₃₋₆cycloalkyle substitué par un, deux ou trois substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, -OH et -O-C₁₋₄alkyle ; C₁₋₄alkyle substitué par un, deux ou trois substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe

30

constitué par halogéno, -OH et -O-C₁₋₄alkyle ; ou C₁₋₄alkyle substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par C₃₋₆cycloalkyle, R¹³ et R¹⁴ ; R¹³ représentant un cycle aromatique monocyclique à 4 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes chacun indépendamment choisis parmi O, S, S(=O)_p et N ;

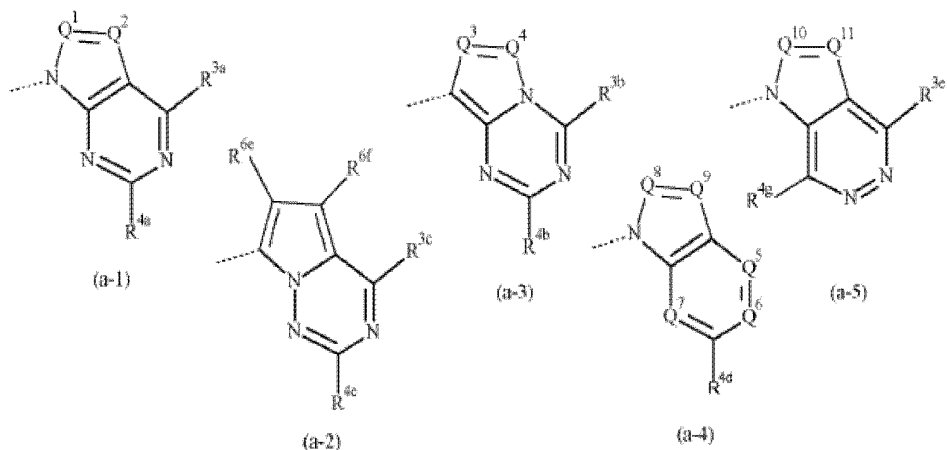
5 4 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes chacun indépendamment choisis parmi O, S, S(=O)_p et N ;

10 ledit cycle aromatique monocyclique à 4 à 7 chaînons ou cycle aromatique condensé bicyclique à 6 à 11 chaînons étant éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis dans le groupe constitué par C₁₋₄alkyle ;

15 p représentant 1 ou 2 ;

R¹⁴ représentant phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno ;

20 Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) et (a-5) :



25 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} et R^{3e} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogéno, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alkyle, C₂₋₄alcényle, C₃₋₆cycloalkyle, -OH, ou -O-C₁₋₄alkyle ;

30 R^{7a} représentant hydrogène ;

R^{7b} représentant hydrogène, C₃₋₆cycloalkyle, ou C₁₋₄alkyle ;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} et R^{4g} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogéno, -NR^{8a}R^{8b}, ou C₁₋₄alkyle ;

5 R^{8a} et R^{8b} représentant chacun indépendamment hydrogène ou C₁₋₄alkyle ;

Q¹ représentant N ou CR^{6a} ;

Q² représentant N ou CR^{6b} ;

10 Q³ représentant N ou CR^{6c} ;

Q⁴ représentant N ou CR^{6d} ;

étant entendu qu'au maximum un parmi Q³ et Q⁴ représente N ;

Q⁸ représentant N ou CR^{6g} ;

15 Q⁹ représentant N ou CR^{6h} ;

Q¹⁰ représentant N ou CR⁶ⁱ ;

Q¹¹ représentant N ou CR^{6j} ;

Q⁵ représentant CR^{3d} ; Q⁶ représentant N ; et Q⁷ représentant CR^{4f} ; ou

20 Q⁵ représentant CR^{3d} ; Q⁶ représentant CR^{4e} ; et Q⁷ représentant N ; ou

Q⁵ représentant N ; Q⁶ représentant CR^{4e} ; et Q⁷ représentant CR^{4f} ; ou

25 Q⁵ représentant N ; Q⁶ représentant CR^{4e} ; et Q⁷ représentant N ; ou

Q⁵ représentant N ; Q⁶ représentant N ; et Q⁷ représentant CR^{4f} ; ou

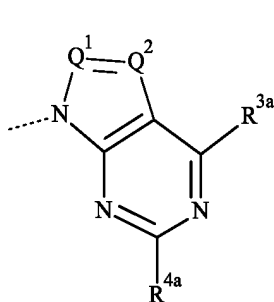
Q⁵ représentant N ; Q⁶ représentant N ; et Q⁷ représentant N ;

30 R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ et R^{6j} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogène, C₁₋₄alkyle, -NR^{9a}R^{9b}, ou C₁₋₄alkyle substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène ;

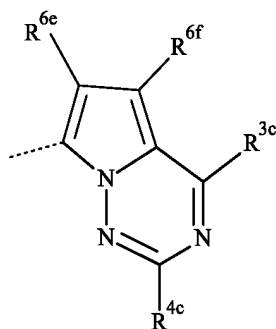
35 R^{9a} et R^{9b} représentant chacun indépendamment hydrogène ou C₁₋₄alkyle ;

ou sel d'addition pharmaceutiquement acceptable ou solvate correspondant.

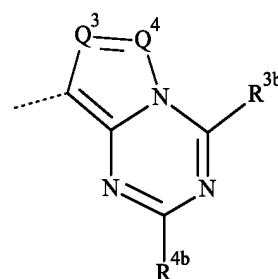
2. Composé selon la revendication 1,
 Ar étant éventuellement substitué par un, deux,
 trois ou quatre substituants chacun indépendamment
 choisis dans le groupe constitué par halogéno, -
 OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alkyle, -N(C₁₋₄alkyle)₂, -NHR^{10d}, -
 5 NR^{10c}R^{10d}, cyano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄
 alkyle, -C(=O)-C₁₋₄alkyle, C₁₋₄alkyloxy, -C(=O)-O-
 C₁₋₄alkyle, C₃₋₆cycloalkyle, C₂₋₆alcényle, C₁₋₄alkyle
 substitué par un C₁₋₄alkyloxy, et C₁₋₄alkyle
 10 éventuellement substitué par un -NR^{10a}R^{10b} ;
 R^{10c} et R^{10d} représentant chacun indépendamment C₃₋₆
 cycloalkyle ; C₃₋₆cycloalkyle substitué par un,
 deux ou trois substituants chacun indépendamment
 choisis dans le groupe constitué par halogéno, -OH
 15 et -O-C₁₋₄alkyle ; C₁₋₄alkyle substitué par un, deux
 ou trois substituants chacun indépendamment
 choisis dans le groupe constitué par halogéno, -OH
 et -O-C₁₋₄alkyle ; ou C₁₋₄alkyle substitué par un
 substituant choisi dans le groupe constitué par C₃₋₆
 20 cycloalkyle, R¹³ et R¹⁴ ;
 Het représentant un système cyclique
 hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans
 le groupe constitué par (a-1), (a-2) et (a-3) :



(a-1)



(a-2)



(a-3)

- 25 R^{3a}, R^{3b} et R^{3c} représentant chacun indépendamment
 hydrogène, halogéno, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alkyle, ou -O-C₁₋₄
 alkyle ;
 R^{7b} représentant hydrogène ou C₁₋₄alkyle ;
 R^{4a}, R^{4b} et R^{4c} représentant chacun indépendamment
 30 hydrogène, halogéno, -NR^{8a}R^{8b}, ou C₁₋₄alkyle ;
 Q¹ représentant N ou CR^{6a} ;
 Q² représentant N ou CR^{6b} ;

Q^3 représentant N ou CR^{6c} ;

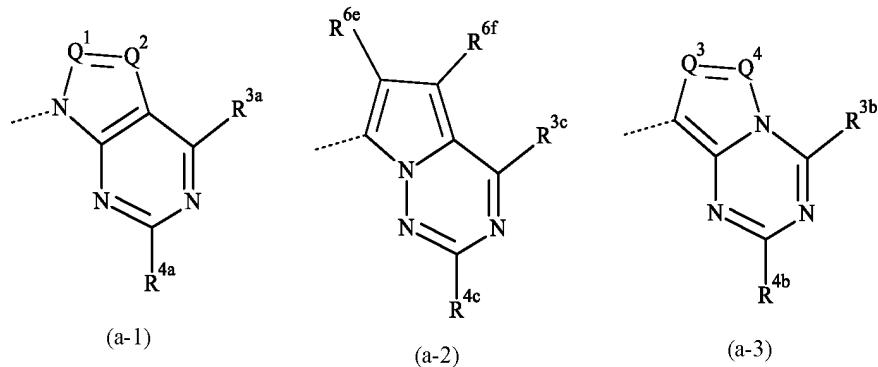
Q^4 représentant N ou CR^{6d} ;

étant entendu qu'au maximum un parmi Q^3 et Q^4 représente N ;

5 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} et R^{6f} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogène, C_{1-4} alkyle, - $NR^{9a}R^{9b}$, ou C_{1-4} alkyle substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène.

10 3. Composé selon la revendication 1 ou 2,
Ar étant éventuellement substitué par un, deux, trois ou quatre substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, -OH, - NH_2 , - $NH-C_{1-4}$ alkyle, - $N(C_{1-4}$ alkyle) $_2$, cyano, -CF $_3$, -C(=O)- $NH-C_{1-4}$ alkyle, -C(=O)- C_{1-4} alkyle, C_{1-4} alkyloxy, et C_{1-4} alkyle éventuellement substitué par un - $NR^{10a}R^{10b}$;

15 Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1), (a-2) et (a-3) :



R^{3a} , R^{3b} et R^{3c} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogéno, - $NR^{7a}R^{7b}$, ou -O- C_{1-4} alkyle ;

R^{7b} représentant hydrogène ou C_{1-4} alkyle ;

25 R^{4a} , R^{4b} et R^{4c} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogéno, - $NR^{8a}R^{8b}$, ou C_{1-4} alkyle ;

Q^1 représentant N ou CR^{6a} ;

Q^2 représentant N ou CR^{6b} ;

Q^3 représentant N ou CR^{6c} ;

30 Q^4 représentant N ou CR^{6d} ;

étant entendu qu'au maximum un parmi Q^3 et Q^4 représente N ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} et R^{6f} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogène, C_{1-4} alkyle, $-NR^{9a}R^{9b}$, ou C_{1-4} alkyle substitué par un, deux ou trois atomes d'halogène.

5

4. Composé selon la revendication 1,

R^1 représentant hydrogène ;

R^2 représentant hydrogène ;

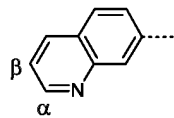
Y représentant $-CH_2-$;

10 Z représentant $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, ou $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , et R^{5h} représentant hydrogène ;

X représentant $-O-$;

15 Ar représentant



Ar étant éventuellement substitué dans la position indiquée par α par un substituant choisi dans le groupe constitué par $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alkyle, et $-NHR^{10d}$; et

20

Ar étant éventuellement substitué dans la position indiquée par β par un substituant choisi dans le groupe constitué par halogéno et CF_3 ;

25

étant entendu cependant que Ar est substitué dans au moins l'une des positions indiquées par α ou β ;

30

R^{10d} représentant C_{3-6} cycloalkyle ; C_{1-4} alkyle substitué par un, deux ou trois substituants halogéno ; ou C_{1-4} alkyle substitué par un substituant C_{3-6} cycloalkyle ;

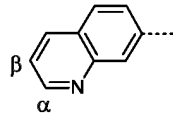
Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1) et (a-4) ;

35

R^{3a} et R^{3d} représentant chacun indépendamment hydrogène, halogéno, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alkyle, ou $-O-C_{1-4}$ alkyle ;

R^{7a} représentant hydrogène ;
 R^{7b} représentant hydrogène ou C_{1-4} alkyle ;
 R^{4a} , R^{4d} et R^{4f} représentant chacun indépendamment
hydrogène ou halogéno ;
5 Q^1 représentant CR^{6a} ;
 Q^2 représentant CR^{6b} ;
 Q^8 représentant CR^{6g} ;
 Q^9 représentant CR^{6h} ;
 Q^5 représentant CR^{3d} ; Q^6 représentant N ; et Q^7
10 représentant CR^{4f} ;
 R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , et R^{6h} représentant hydrogène.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications
1 à 4,
15 R^1 représentant hydrogène ;
 R^2 représentant hydrogène ;
Y représentant $-CH_2-$;
Z représentant $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ou $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
 R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , et R^{5h} représentant
20 hydrogène ;
X représentant $-O-$;
Ar représentant



Ar étant éventuellement substitué dans la position
25 indiquée par α par un substituant choisi dans le
groupe constitué par $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alkyle, et $-$
 NHR^{10d} ; et
Ar étant éventuellement substitué dans la position
indiquée par β par un substituant choisi dans le
30 groupe constitué par halogéno et CF_3 ;
étant entendu cependant que Ar est substitué dans
au moins l'une des positions indiquées par α ou
 β ;
 R^{10d} représentant C_{3-6} cycloalkyle ; C_{1-4} alkyle
35 substitué par un, deux ou trois substituants
halogéno ; ou C_{1-4} alkyle substitué par un
substituant C_{3-6} cycloalkyle ;

Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1) ;

5 R^{3a} représentant hydrogène, halogéno, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alkyle, ou $-O-C_{1-4}$ alkyle ;

R^{7a} représentant hydrogène ;

R^{7b} représentant hydrogène ou C_{1-4} alkyle ;

R^{4a} représentant hydrogène ou halogéno ;

Q^1 représentant CR^{6a} ;

10 Q^2 représentant CR^{6b} ;

R^{6a} et R^{6b} représentant hydrogène.

6. Composé selon la revendication 1 ou 2,

R^1 représentant hydrogène ;

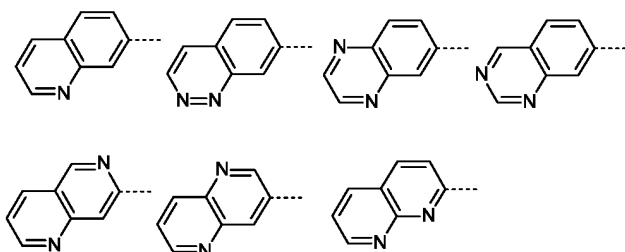
15 R^2 représentant hydrogène ;

Y représentant $-CH_2-$;

Z représentant $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , et R^{5h} représentant hydrogène ;

20 Ar représentant l'un quelconque parmi les systèmes cycliques aromatiques bicycliques à 10 chaînons suivants :



25 Ar étant éventuellement substitué par un, deux, trois ou quatre substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alkyle, $-N(C_{1-4}alkyle)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$;

30 R^{10c} et R^{10d} représentant chacun indépendamment C_{3-6} cycloalkyle ; C_{3-6} cycloalkyle substitué par un, deux ou trois substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, $-OH$ et $-O-C_{1-4}$ alkyle ; C_{1-4} alkyle substitué par un, deux ou trois substituants chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par halogéno, $-OH$

et $-O-C_{1-4}alkyle$; ou $C_{1-4}alkyle$ substitué par un substituant $C_{3-6}cycloalkyle$;

Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1) ;

5

R^{3a} représentant hydrogène, $-NR^{7a}R^{7b}$, ou $-O-C_{1-4}alkyle$;

R^{7a} représentant hydrogène ;

R^{7b} représentant hydrogène ou $C_{1-4}alkyle$;

10

R^{4a} représentant hydrogène ;

Q^1 représentant CR^{6a} ;

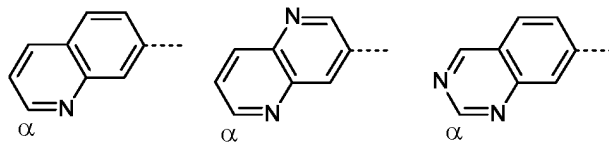
Q^2 représentant CR^{6b} ;

R^{6a} et R^{6b} représentant hydrogène.

15

7. Composé selon la revendication 1, 2 ou 6,

Ar étant choisi dans le groupe constitué par :



chaque Ar étant éventuellement substitué en position α par un substituant choisi dans le groupe constitué par $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alkyle$, $-N(C_{1-4}alkyle)_2$, $-NHR^{10d}$, et $-NR^{10c}R^{10d}$;

20

et Ar étant éventuellement substitué dans une autre position par un substituant halogéno.

25

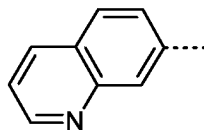
8. Composé selon la revendication 1,

Y représentant $-CH_2-$; Z représentant $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ou $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} et R^{5b} représentant hydrogène ; X représentant $-O-$;

30

R^{11} représentant hydrogène ;



Ar représentant ;

Ar étant éventuellement substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisis dans le

groupe constitué par halogéno, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alkyle, -N(C₁₋₄alkyle)₂, cyano, et -CF₃ ;

Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique choisi dans le groupe constitué par (a-1) ;

R^{3a} représentant -NR^{7a}R^{7b} ;

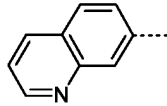
R^{7a} représentant hydrogène ;

R^{7b} représentant hydrogène ;

R^{4a} représentant hydrogène ;

Q¹ représentant CR^{6a} ; Q² représentant CR^{6b} ; R^{6a} et R^{6b} représentant hydrogène.

9. Composé selon la revendication 1, 2, 3 ou 6, Ar



représentant .

15

10. Composé selon la revendication 1, 2, 3, 7, 8 ou 9, R¹ et R² représentant hydrogène.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, la revendication 7, et les revendications 9 et 10, Y représentant -CH₂-.

20

12. Composé selon la revendication 11, Z représentant -CH₂CH₂-.

25

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, la revendication 7, et les revendications 9 à 12, Het représentant un système cyclique hétérocyclique aromatique bicyclique de Formule (a-1).

30

14. Composé selon la revendication 13, R^{3a} représentant -NR^{7a}R^{7b} ; et R^{7a} et R^{7b} représentant hydrogène.

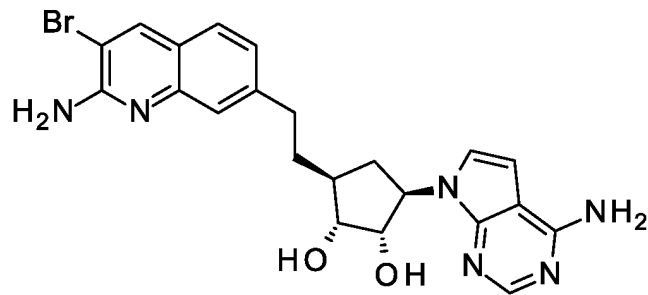
35

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5,

R^{5b}, R^{5g} et R^{5h} représentant hydrogène ;
 Y représentant -CH₂- ;
 Het représentant (a-1) ;
 Q¹ représentant CH ; et Q² représentant CH.

5

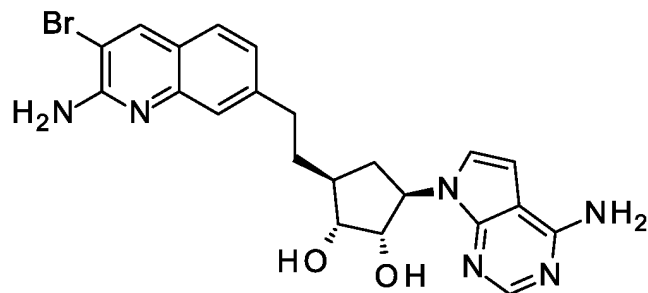
16. Composé selon la revendication 1, le composé étant



10

ou sel d'addition pharmaceutiquement acceptable ou solvate correspondant.

17. Composé selon la revendication 16, le composé étant



15

18. Composition pharmaceutique comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, en tant qu'ingrédient actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17.

20

19. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour une utilisation en tant que médicament.

25

20. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour une utilisation dans le

traitement ou la prévention d'une maladie ou d'une affection choisie parmi un trouble sanguin, des troubles métaboliques, des troubles auto-immuns, un cancer, des maladies inflammatoires, des maladies cardiovasculaires, des maladies neurodégénératives, une pancréatite, une défaillance multiviscérale, des maladies rénales, l'agrégation de plaquettes, la motilité du sperme, un rejet de transplantation, un rejet de greffe, et des lésions pulmonaires.

21. Composé pour une utilisation selon la revendication 20 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'une affection choisie parmi un trouble sanguin, des troubles métaboliques, des troubles auto-immuns, un cancer, des maladies inflammatoires, des maladies cardiovasculaires, des maladies neurodégénératives, une pancréatite, une défaillance multiviscérale, des maladies rénales, l'agrégation de plaquettes, la motilité du sperme, un rejet de transplantation, un rejet de greffe, et des lésions pulmonaires.

22. Composé pour une utilisation selon la revendication 20 ou 21, la maladie ou l'affection étant un trouble auto-immun, un cancer, une maladie inflammatoire, ou une maladie neurodégénérative.

23. Composé pour une utilisation selon la revendication 22, la maladie ou l'affection étant un cancer.

24. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un lymphome non hodgkinien.

25. Composé pour une utilisation selon la revendication 24, le lymphome non hodgkinien étant un lymphome non hodgkinien à cellules B.
- 5 26. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un cancer du poumon.
- 10 27. Composé pour une utilisation selon la revendication 26, le cancer du poumon étant un cancer du poumon non à petites cellules ou un cancer du poumon à petites cellules.
- 15 28. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un cancer hématopoïétique.
- 20 29. Composé pour une utilisation selon la revendication 28, le cancer hématopoïétique étant une leucémie.
- 25 30. Composé pour une utilisation selon la revendication 29, la leucémie étant une leucémie myéloïde aiguë, une leucémie lymphocytaire chronique ou une leucémie lymphocytaire aiguë.
- 30 31. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un mélanome ou un carcinome adénoïde kystique.
- 35 32. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un cancer pancréatique, un cancer de la prostate, un cancer du côlon, un cancer rectal, un cholangiocarcinome, un cancer de la tête et du cou, un cancer des glandes surrénales, un cancer du sein, un mélanome intraoculaire, un cancer de l'ovaire, des syndromes myélodysplasiques (SMD), ou un cancer des glandes salivaires.

33. Composé pour une utilisation selon la revendication 23, le cancer étant un cancer pancréatique.

5

34. Composé tel que défini dans la revendication 16 ou 17 pour une utilisation dans le traitement d'un trouble proliférative.