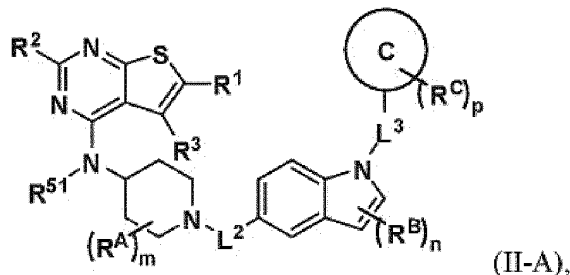


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43826 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/535; C07D 495/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.07.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **43826**
- (22) Date de Dépôt : **15.03.2017**
- (30) Données de Priorité : **16.03.2016 US 201662309372 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/022564 15.03.2017**
- (71) Demandeur(s) :
- **Kura Oncology, Inc., 12730 High Bluff Drive, Suite 400 San Diego, CA 92130 (US)**
 - **The Regents of The University of Michigan, 1600 Huron Parkway 2nd Floor Ann Arbor, Michigan 48109 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **WANG, Yi ; GREMBECKA, Jolanta ; BORKIN, Dmitry ; CIERPICKI, Tomasz ; POLLOCK, Jonathan ; LI, Liansheng ; WU, Tao ; REN, Pingda ; KLOSSOWSKI, Szymon**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP17767462.9**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS THIÉNO[2,3-D]PYRIMIDINIQUES SUBSTITUÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE MÉNINE-MLL ET MÉTHODES D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes permettant d'inhiber l'interaction de la ménine avec les oncoprotéines de fusion MLL, MLL1 et MLL2. Les méthodes sont utiles pour le traitement de la leucémie, de cancers solides, du diabète et d'autres maladies dépendant de l'activité des protéines de fusion MLL, MLL1 et MLL2 et/ou de la ménine. L'invention concerne également des compositions destinées à être utilisées dans les méthodes de l'invention.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (II-A) :



5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, dans lequel :

C est choisi parmi pipéridinyle et pipérazinyle ;

L² est -CH₂- ;

L³ est -CH₂CH(R⁵⁶)-, et R⁵⁶ est méthyle ;

10 R¹ est un halogénoalkyle en C₁ à C₃ ;

R² est choisi parmi un halogène, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -CN, alkyle en C₁ à C₃, (alkyle en C₁ à C₃)-OR⁵², (alkyle en C₁ à C₃)-N(R⁵²)₂, halogénoalkyle en C₁ à C₃, alcényle en C₂ à C₃, et alcynyle en C₂ à C₃ ;

15 R³ est choisi parmi un hydrogène, un halogène, -OH, -N(R⁵²)₂, -CN, -C(O)OR⁵², alkyle en C₁ à C₃, et halogénoalkyle en C₁ à C₃ ;

chacun de R^A et R^B, à chaque occurrence, est indépendamment choisi parmi un halogène, -CN, -OR⁵², -
20 N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -NR⁵²C(O)R⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, =O, alkyle en C₁ à C₁₀, alcényle en C₂ à C₁₀, et alcynyle en C₂ à C₁₀ ;

R^C est choisi parmi -C(O)R⁵², -S(=O)R⁵², -
25 S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², =O, alkyle en C₁ à C₃, et halogénoalkyle en C₁ à C₃, ou bien deux groupes R^C rattachés à des atomes différents peuvent former ensemble un pont en C₁ à C₃ ;

chacun de m et p est indépendamment un entier de 0 à 6 ;

n est un entier de 1 à 4 ;

30 R⁵¹ est choisi parmi un hydrogène et alkyle en C₁ à C₆ ;

R⁵², à chaque occurrence, est indépendamment choisi parmi un hydrogène ; et alkyle en C₁ à C₂₀, alcényle en C₂ à C₂₀,

alcynyle en C₂ à C₂₀, hétéroalkyle à 1 à 6 chaînons, carbocycle en C₃ à C₁₂, et hétérocycle à 3 à 12 chaînons, dont chacun est éventuellement substitué par un halogène, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, carbocycle en C₃ à C₁₂, ou hétérocycle à 3 à 6 chaînons ; et

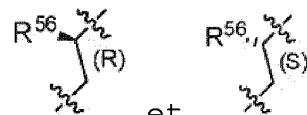
5 R⁵³ et R⁵⁴ sont pris conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés pour former un hétérocycle.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel m vaut 0 et n est un entier de 1 à 3.

10

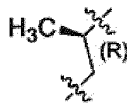
3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel L³ est choisi parmi

15



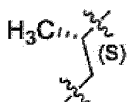
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel L³ est

20

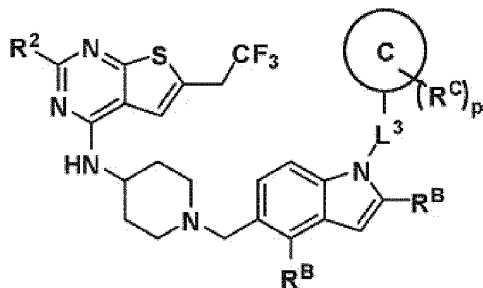


5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel L³ est

25



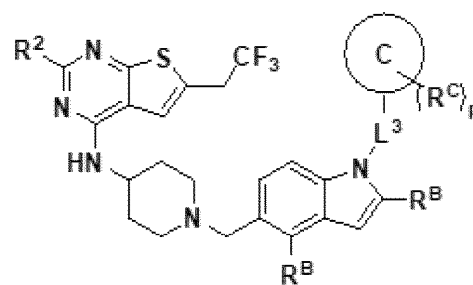
6. Composé selon la revendication 1, lequel composé a une structure de formule (II-C) :



(II-C) ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

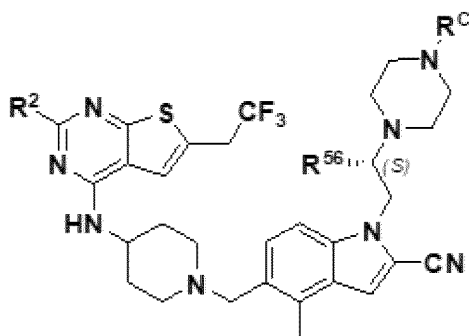
25

7. Composé selon la revendication 1, lequel composé a



la structure de formule (II-C) :

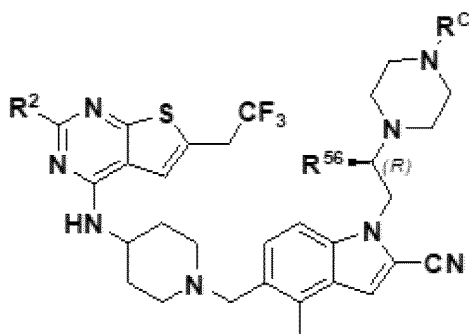
8. Composé selon la revendication 1, lequel composé a une structure de formule (II-F) ou (II-H) :



5

(II-F)

ou

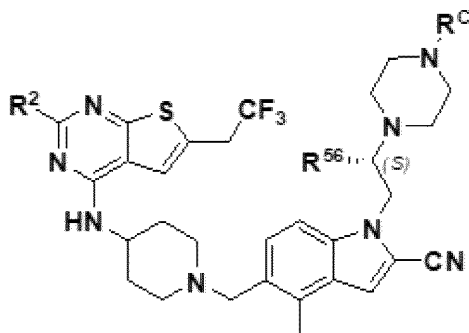


(II-H) ; ou un sel

pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

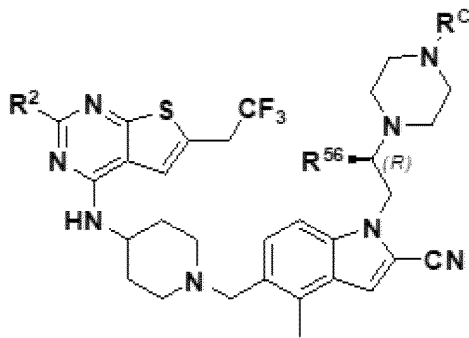
9. Composé selon la revendication 1, lequel composé a la structure de formule (II-F), ou (II-H) :

10



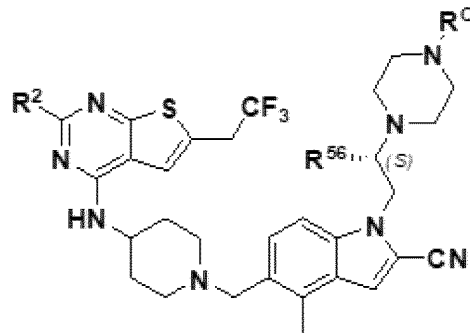
(II-F),

ou



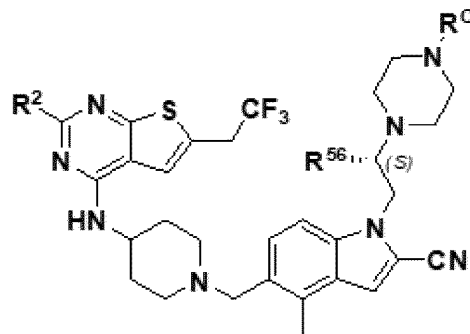
(II-H).

10. Composé selon la revendication 1, lequel composé a la structure de formule (II-F) :



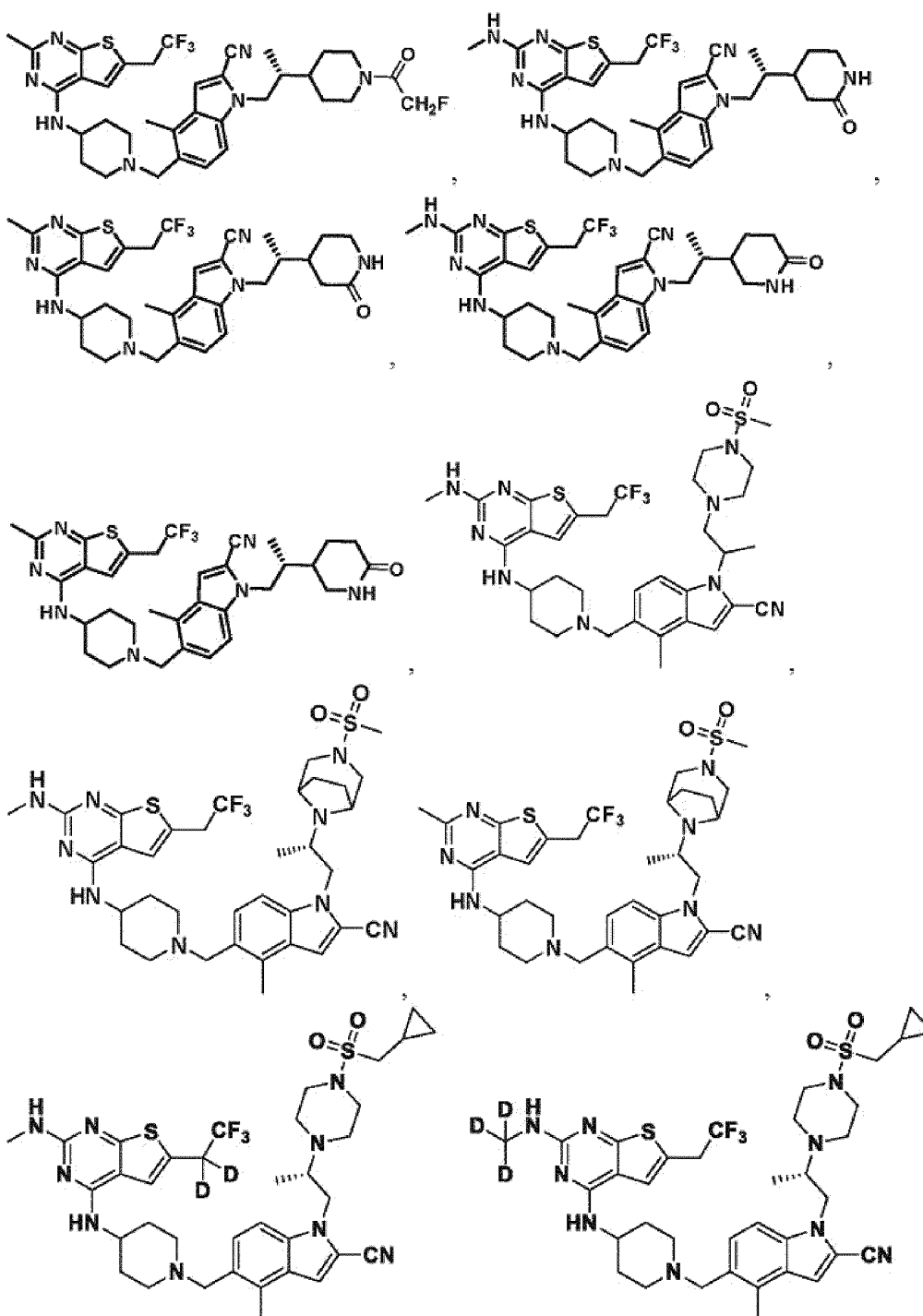
5 (II-F) ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

11. Composé selon la revendication 1, lequel composé a la structure de formule (II-F) :

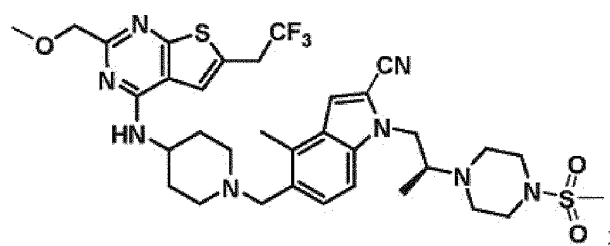


10 (II-F).

12. Composé selon la revendication 1, lequel composé est choisi dans le groupe constitué par :



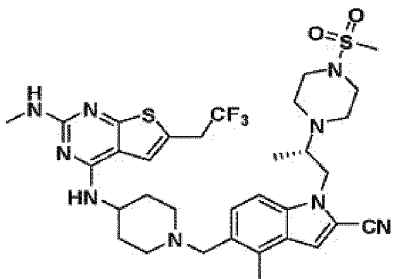
et



ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel

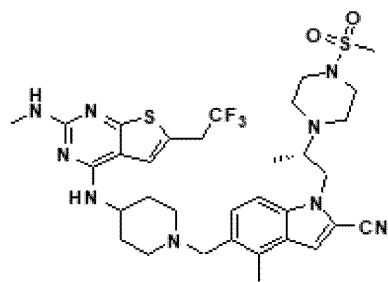
composé.

13. Composé selon la revendication 1, lequel composé est :



5 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

14. Composé selon la revendication 1, lequel composé est :



10

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un état.

20

17. Composé pour une utilisation selon la revendication 16, dans lequel la maladie ou l'état est une leucémie, une malignité hématologique, un cancer à tumeurs solides, un cancer de la prostate, un cancer du sein, un cancer du foie, une tumeur cérébrale, ou un diabète.

25

18. Composé pour une utilisation selon la revendication 17, dans lequel la maladie ou l'état est une leucémie.