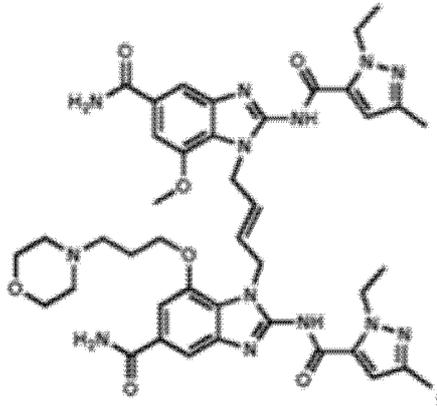


## (12) BREVET D'INVENTION

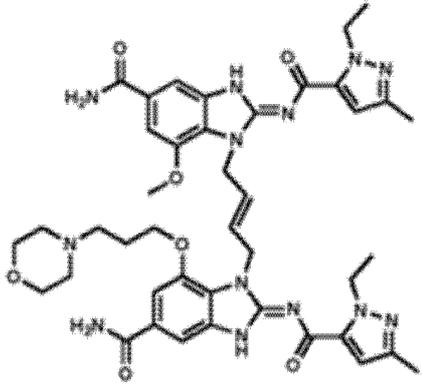
- (11) N° de publication : **MA 44606 B1**
- (43) Date de publication : **29.07.2022**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/4184; A61P 31/08;  
A61P 35/00; A61P 37/00;  
C07D 403/14; C07F 9/09;  
C07D 413/14; C07D 487/22;  
C07D 493/10; C07D 498/18;  
C07D 405/14**
- 
- (21) N° Dépôt :  
**44606**
- (22) Date de Dépôt :  
**05.04.2017**
- (30) Données de Priorité :  
**07.04.2016 US 201662319358 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IB2017/051945 05.04.2017**
- (71) Demandeur(s) :  
**GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road  
Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) :  
**KANG, Jianxing ; LEISTER, Lara Kathryn ; RAMANJULU, Joshi M. ; ZHANG,  
Daohua ; YE, Guosen ; LIAN, Yiqian ; CHARNLEY, Adam Kenneth ; DARCY, Michael  
G. ; DODSON, Jason W. ; DONG, Xiaoyang ; HUGHES, Terry V. ; LI, Yue ; MEHLMANN,  
John F. ; NEVINS, Neysa ; ROMANO, Joseph J. ; WANG, Gren Z.**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO.,TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17716312.8**
- 
- (54) Titre : **AMIDES HÉTÉROCYCLIQUES UTILES EN TANT QUE MODULATEURS DE  
PROTÉINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I-N), dans laquelle q, r, s, A, B, C, RA1, RA2, RB1, RB2, RC1, RC2, R3, R4, R5, R6, R14, R15, R16 et R17 sont tels que définis dans la description, ou un tautomère correspondant, ou un sel correspondant, en particulier un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

REVENDEICATIONS

1. Composé qui est le (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole)-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxamido)-7-méthoxy-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide ayant la structure



- 10 ou tautomère de celui-ci,  
ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,  
ou hydrate de celui-ci.
2. Composé selon la revendication 1, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable du (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole)-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxamido)-7-méthoxy-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide, ou tautomère de celui-ci.
- 15
3. Composé selon la revendication 1, qui est le (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole)-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxamido)-7-méthoxy-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide, ou tautomère de celui-ci.
- 20
4. Composé selon la revendication 1, qui est le (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide ayant la structure
- 25

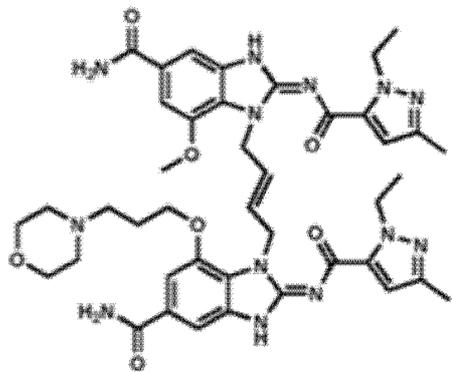


ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci.

5 5. Composé selon la revendication 4, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable du (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide.

10 6. Composé selon la revendication 4, qui est le (*E*)-1-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide.

15 7. Composé selon la revendication 1, qui est le (*Z*)-1-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide ayant la structure



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci.

8. Composé selon la revendication 7, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable du (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide.

9. Composé selon la revendication 7, qui est le (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-((1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)imino)-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide.

10. Composé selon la revendication 1, qui est le tris chlorhydrate de (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-én-1-yl)-2-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxamido)-7-méthoxy-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamide, ou tautomère de celui-ci.

11. Composition pharmaceutique comprenant le composé, un tautomère de celui-ci, un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou un hydrate de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé, tautomère de celui-ci, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destiné à être utilisé en thérapie.

13. Composé, tautomère de celui-ci, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie à médiation par STING.

14. Composé, tautomère de celui-ci, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci destiné à être utilisé comme défini dans la revendication 13, où la maladie est un cancer.

15. Composé, tautomère de celui-ci, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci destiné à être utilisé comme défini dans la revendication 13, où la maladie est une tumeur solide.

16. Composé, tautomère de celui-ci, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou hydrate de celui-ci destiné à être utilisé comme défini dans la revendication 14, où le cancer est la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

17. Combinaison comprenant un composé, un tautomère de celui-ci, un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou un hydrate de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et un immunomodulateur.

18. Combinaison comme défini dans la revendication 17, où  
5 l'immunomodulateur est un agent anti-PD-L1.

19. Combinaison comme défini dans la revendication 17, où l'immunomodulateur est un antagoniste de PD-1.

20. Combinaison comme défini dans la revendication 19, où l'antagoniste de PD-1 est un anticorps anti-PD-1 qui est le pembrolizumab.