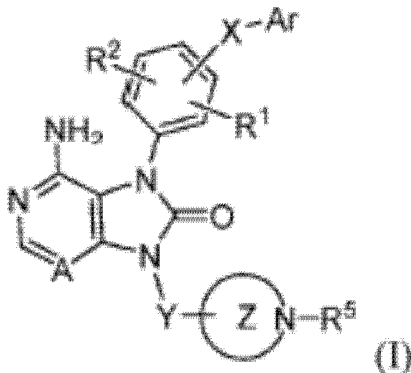


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45367 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; A61K 31/52;
C07D 473/34; A61P 37/00;
C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **45367**
- (22) Date de Dépôt : **02.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **03.06.2015 US 201562170547 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/035588 02.06.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Principia Biopharma Inc., 220 East Grand Avenue South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GOLDSTEIN, David ; OWENS, Timothy D.**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: 16728566.7**
-
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés qui sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase, en particulier des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton ("BTK"), et sont par conséquent utiles pour le traitement de maladies pouvant être traitées par l'inhibition de la BTK telle que le cancer, les maladies auto-immunes, inflammatoires, et thromboemboliques. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés et des procédés de préparation de tels composés.

Revendications

1. Composé de formule (I) :



5 où :

R^1 et R^2 sont indépendamment hydrogène, alkyle, alcoxy, halogénoalkyle, ou halogéno ;

X est -O- ;

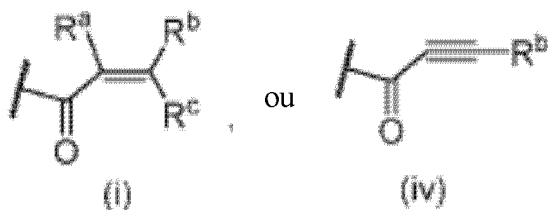
Ar est phényle éventuellement substitué par un, deux, ou trois substituants choisis indépendamment parmi alkyle, halogéno, halogénoalkyle, alcoxy, et hydroxy ;

10 A est $-CR^3$, où R^3 est hydrogène, alkyle, cyclopropyle, halogéno, halogénoalkyle, halogénoalcoxy, alcoxy, ou cyano ;

Y est une liaison ou alkylène ;

le cycle Z est hétérocycloamino éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi alkyle, hydroxy, alcoxy, et fluoro ;

15 R^5 est un groupe de formule (i) or (iv) :



où :

R^a est hydrogène ou fluoro ;

20 chaque R^b est indépendamment hydrogène ou alkyle ; et

R^c est hydrogène ; et/ou

sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où R³ est hydrogène.
- 5 3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où -X-Ar est attaché à un carbone en position 4 du cycle phényle, le carbone du cycle phényle attaché au N du cycle urée cyclique étant la position 1.
- 10 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où R¹ et R² sont indépendamment hydrogène ou halogéno.
- 15 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où Y est une liaison, et le cycle Z est pipéridinyle où l'atome de carbone en position 3 du cycle pipéridinyle est attaché à l'atome d'azote du cycle urée cyclique.
- 20 6. Composé selon la revendication 5 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où la stéréochimie au niveau du carbone du pipéridinyle attaché à l'azote d'urée cyclique est (R).
- 25 7. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 6 et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où R⁵ est un groupe de formule (i).
- 30 8. Composé selon la revendication 1 choisi parmi (R)-1-(1-acryloylpipéridin-3-yl)-4-amino-3-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
9. Composé selon la revendication 1 choisi parmi (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pipéridin-3-yl)-3-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
10. Composé selon la revendication 1 choisi parmi (S)-1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)méthyl)-4-amino-3-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

11. Composé selon la revendication 1 choisi parmi (S)-4-amino-1-((1-(but-2-
nyoyl)pyrrolidin-2-yl)méthyl)-3-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one
et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

5

12. Composé selon la revendication 1 choisi parmi (R)-4-amino-1-(1-(2-
fluoroacryloyl)pipéridin-3-yl)-3-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one
et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10 13. Composition pharmaceutique comprenant un composé et/ou un sel pharmaceutiquement
acceptable de l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un excipient pharmaceutiquement
acceptable.

14. Composition pharmaceutique comprenant un composé et/ou un sel pharmaceutiquement
15 acceptable de la revendication 8 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Médicament comprenant un composé et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de la
revendication 8 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 16. Composé et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci de l'une quelconque des
revendications 1 à 12 pour une utilisation en tant que médicament.

17. Composé et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci de l'une quelconque des
revendications 1 à 12 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie choisie parmi une
25 maladie auto-immune, une maladie inflammatoire, ou un cancer chez un mammifère qui en
éprouve le besoin.

18. Composé et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon
la revendication 17, où la maladie est la leucoencéphalite hémorragique nécrosante aiguë,
30 l'encéphalomyélite aiguë disséminée, une maladie auto-immune de l'oreille interne (AIED),
la rétinopathie auto-immune, des neuropathies axonales et neuronales, la polyneuropathie
démýélinisante inflammatoire chronique (CIDP), les neuropathies démýélinisantes, la maladie
de Devic (neuromýélite optique), l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'artérite
giganto-cellulaire (artérite temporale), le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome de

Lambert-Eaton, la maladie de Ménière chronique, la myasthénie grave, la neuromyotonie, le syndrome opsoclonus-myoclonus, la névrite optique, la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique, une neuropathie périphérique, l'encéphalomyélite périveineuse, le syndrome des jambes sans repos, le syndrome de l'homme raide, l'ophtalmie sympathique, l'artérite de Takayasu, l'artérite temporal/artérite giganto-cellulaire, la myélite transverse, la sclérose en plaques, la dysautonomie, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (formes sèche et humide), un greffe de cornée, l'encéphalite, la méningite, la vascularite, ou le lupus érythémateux disséminé (SLE).

10 19. Composé et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 17, où la maladie est la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, le lupus, l'uvéïte, la myasthénie grave, l'anémie hémolytique auto-immune chaude, la granulomatose de Wegener, la maladie de Sjögren, l'œil sec de Sjögren, la maladie de l'œil sec non Sjögren, le psoriasis, le pemphigus, l'urticaire, ou l'asthme.

15

20. Composé et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 17, où le cancer est le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, le lymphome lymphocytaire chronique, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie prolymphocytaire B, le petit lymphome lymphocytaire (SLL), le myélome multiple, 20 le lymphome non hodgkinien à cellules B, le lymphome lymphoplasmocytaire/la macroglobulinémie de Waldenström, le lymphome de la zone marginale splénique, le myélome des cellules plasmatiques, le plasmocytome, le lymphome à cellules B de la zone marginale extraganglionnaire, le lymphome à cellules B de la zone marginale ganglionnaire, le lymphome du manteau, le lymphome à grandes cellules B du médiastin (thymique), le 25 lymphome à grandes cellules B intravasculaire, le lymphome d'effusion primaire, le lymphome/la leucémie de Burkitt, ou la granulomatose lymphomatoïde.