

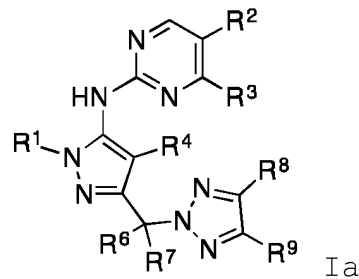
(12) **BREVET D'INVENTION**

- (11) N° de publication : **MA 45389 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/506; C07D 498/04;
A61K 31/5365; A61K 31/5377;
A61P 25/00; A61P 25/14;
A61P 25/16; A61P 25/28;
A61P 29/00; A61P 35/00;
C07D 401/14; C07D 403/12;
C07D 403/14; C07D 405/14;
C07D 409/14; C07D 413/14;
C07D 417/14; C07D 487/04;
C07D 491/20; A61K 31/519**

-
- (21) N° Dépôt : **45389**
- (22) Date de Dépôt : **15.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **16.06.2016 US 201662350876 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/037782 15.06.2017
- (71) Demandeur(s) :
Denali Therapeutics Inc., 151 Oyster Point Boulevard 2nd Floor South San Francisco, California 94080 (US)
- (72) Inventeur(s) :
LYSSIKATOS, Joseph P. ; ESTRADA, Anthony A. ; FENG, Jianwen A. ; SWEENEY, Zachary K. ; DE VICENTE FIDALGO, Javier
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17733306.9**
-
- (54) Titre : **PYRIMIDIN-2-YLAMINO -1H-PYRAZOLS COMME INHIBITEURS DE LRRK2 DESTINÉS AU TRAITEMENT DE TROUBLES NEURODÉGÉNÉRATIFS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de manière générale des inhibiteurs de LRRK2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un analogue deutéré, un promédicament, un tautomère, un stéréoisomère ou un mélange de stéréoisomères de ceux-ci, et des procédés de fabrication et d'utilisation de ceux-ci. (Formule (I))

Revendications

1. Composé de formule Ia :



- 5 ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré, stéréoisomère ou mélange de stéréoisomères de celui-ci, dans lequel :
- R¹ est cycloalkyle facultativement substitué ou alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué par halogéno ;
- 10 R² est halogéno, cyano, alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué, alcényle en C₁₋₆ facultativement substitué, alcynyle en C₁₋₆ facultativement substitué, cycloalkyle facultativement substitué, alcoxy en C₁₋₆ facultativement substitué, cycloalcoxy facultativement substitué, (alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué)thio, (alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué)sulfonyle, -C(O)R¹⁰ ou -C(O)N(R¹¹)(R¹²) ;
- 15 R³ est alcoxy en C₁₋₆ facultativement substitué, cycloalkyle facultativement substitué, cycloalcoxy facultativement substitué, (alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué)thio, (alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué)sulfonyle ou -N(R¹¹)(R¹²) ;
- 20 R⁴ est hydrogène ou halogéno ;

R⁶ et R⁷ sont chacun indépendamment hydrogène ou alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué par halogéno ;
R⁸ et R⁹ sont chacun indépendamment hydrogène, cyano, halogéno, alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué, alcoxy
5 en C₁₋₆ facultativement substitué ou hétéroaryle facultativement substitué ;
chaque R¹⁰ est indépendamment alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué ou alcoxy en C₁₋₆ facultativement substitué ; et
10 R¹¹ et R¹² sont chacun indépendamment hydrogène, alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué ou cycloalkyle facultativement substitué ;
dans lequel le substituant facultatif est choisi parmi alkyle, alcényle, alcynyle, alcoxy, alkylthio, acyle,
15 amido, amino, amidino, aryle, aralkyle, azido, carbamoyle, carboxyle, ester carboxylique, cyano, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, guanadino, halogéno, halogénoalkyle, halogénoalcoxy, hydroxyalkyle, hétéroalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétérocyclyle, hétérocyclylalkyle,
20 hydrazine, hydrazone, imino, imido, hydroxy, oxo, oxime, nitro, sulfonyle, sulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfinyle, thiocyanate, acide sulfinique, acide sulfonique, sulfonamido, thiol, thioxo, N-oxyde, ou -Si(R^Y)₃ où chaque R^Y est indépendamment hydrogène,
25 alkyle, alcényle, alcynyle, hétéroalkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, ou hétérocyclyle.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R⁶ et R⁷ sont méthyle.

30

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel au moins l'un de R⁸ et R⁹ est hydrogène, par exemple dans lequel R⁸ et R⁹ sont tous deux hydrogène.

35 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel soit (A) R¹ est cyclopropyle facultativement substitué ou cyclobutyle facultativement substitué ; ou (B) dans lequel R¹ est cycloalkyle indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes

halogéno, hydroxy, cyano ou hétéroaryle ; ou (C) dans lequel R¹ est cyclopropyle, cyclobutyle, hydroxycyclobut-3-yle, cyanocyclobut-3-yle, triazol-2-yl-cyclobut-3-yle, triazol-1-yl-cyclobut-3-yle, ou fluorocyclobut-3-yle ;
 5 ou (D) dans lequel R¹ est CD₃, éthyle, ou prop-2-yle.

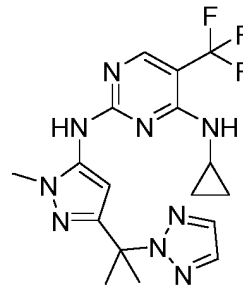
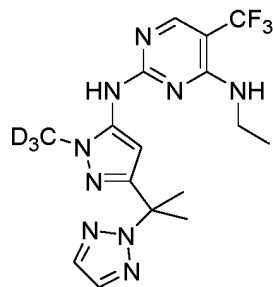
5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R² est halogéno, cyano, alkyle en C₁₋₆ facultativement substitué par halogéno, par
 10 exemple dans lequel R² est bromo ou -CF₃.

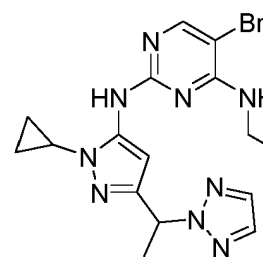
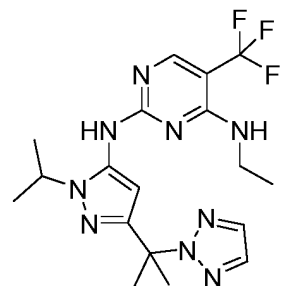
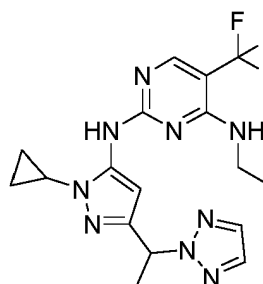
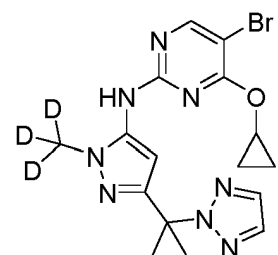
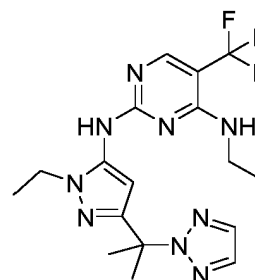
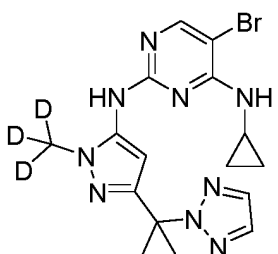
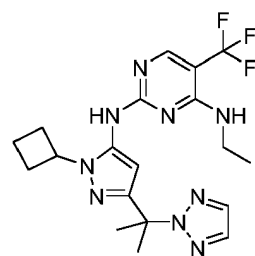
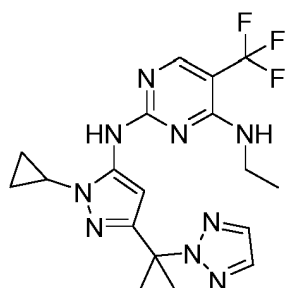
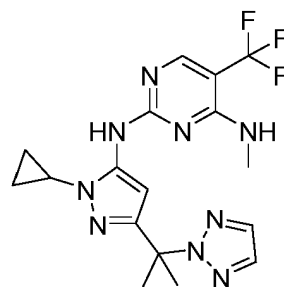
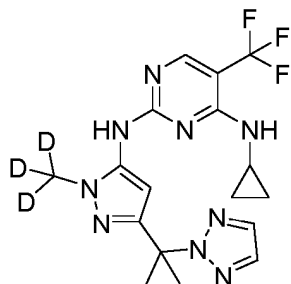
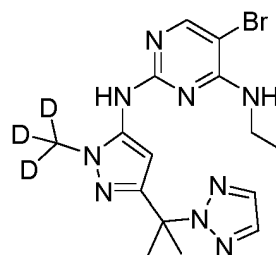
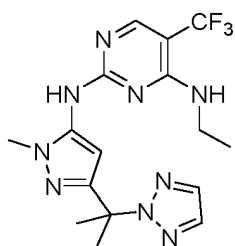
6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R³ est cycloalkyle facultativement substitué, alcoxy en C₁₋₆ facultativement
 15 substitué, ou -N(R¹¹)(R¹²), par exemple dans lequel R³ est cyclopropyle, méthoxy, 1,1-difluoroéthyl-2-ylamino, cyclopropylamino, -NH(CH₃) ou -NH(CH₂CH₃).

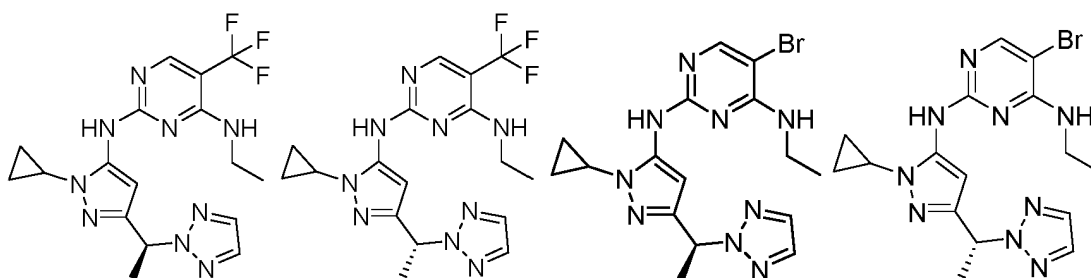
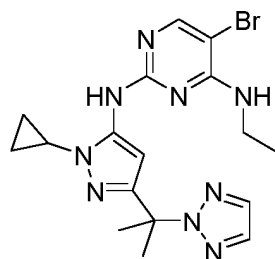
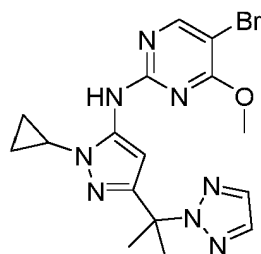
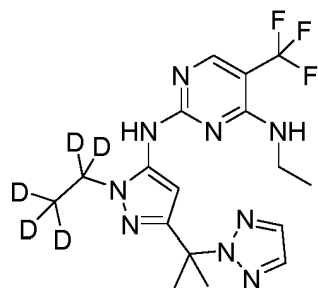
7. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R⁴ est hydrogène.
 20

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R¹ est cycloalkyle indépendamment substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, cyano, ou
 25 hétéroaryle ; R² est halogéno ou fluoroalkyle en C₁₋₆ ; R³ est -N(R¹¹)(R¹²) ou alcoxy en C₁₋₆ ; et R⁴ est H.

9. Composé selon la revendication 1, où le composé est choisi parmi :



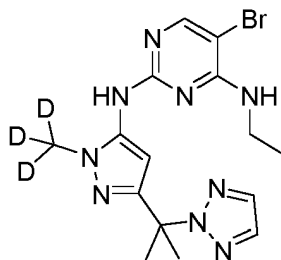




ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré, tautomère, stéréoisomère ou mélange de stéréoisomères de celui-ci.

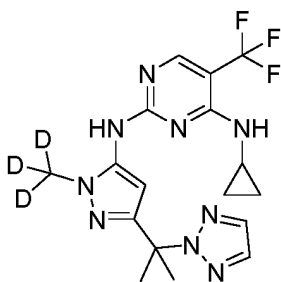
5

10. Composé selon la revendication 9, ayant la structure :



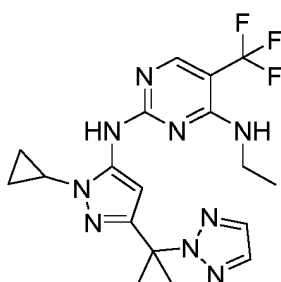
10 ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré ou tautomère de celui-ci.

11. Composé selon la revendication 9, ayant la structure :



ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré ou tautomère de celui-ci.

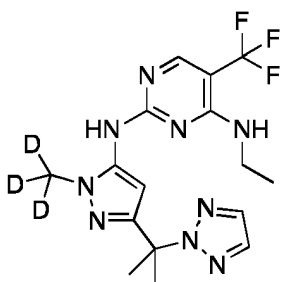
- 5 12. Composé selon la revendication 9, ayant la structure :



ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré ou tautomère de celui-ci.

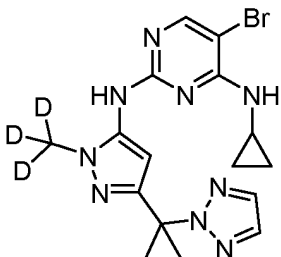
10

13. Composé selon la revendication 9, ayant la structure :



ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré
15 ou tautomère de celui-ci.

14. Composé selon la revendication 9, ayant la structure :



ou sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré ou tautomère de celui-ci.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé
5 selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, analogue deutéré, tautomère, stéréoisomère ou mélange de stéréoisomères de celui-ci, et un véhicule, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour utilisation dans un procédé pour traiter une maladie ou une affection médiée, au moins en partie, par LRRK2, le procédé comprenant l'administration
15 d'une quantité efficace de la composition pharmaceutique selon la revendication 15 à un sujet en ayant besoin, où la maladie ou l'affection est une maladie neurodégénérative ; la maladie de Parkinson ou la démence ; un trouble du système nerveux central (SNC) ;
20 la maladie d'Alzheimer ou une dyskinésie induite par L-Dopa ; un cancer ; un cancer rénal, un cancer du sein, un cancer de la prostate, un cancer sanguin, un cancer papillaire, un cancer du poumon, une leucémie myéloïde aiguë ou un myélome multiple ; une maladie inflammatoire ;
25 la lèpre, la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la recto-colite hémorragique, la sclérose latérale amyotrophique, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.

30 17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour utilisation dans un procédé d'amélioration de la mémoire cognitive, le procédé comprenant l'administration d'une quantité efficace de la composition pharmaceutique selon la revendication 15
35 à un sujet en ayant besoin.

18. Composé selon la revendication 1 pour utilisation en thérapie.

19. Composé selon la revendication 1 pour utilisation dans le traitement d'une maladie neurodégénérative, un cancer, ou une maladie inflammatoire ; ou de la maladie d'Alzheimer, une dyskinésie induite par L-Dopa, la
5 maladie de Parkinson, la démence, un cancer rénal, un cancer du sein, un cancer de la prostate, un cancer sanguin, un cancer papillaire, un cancer du poumon, une leucémie myéloïde aiguë, un myélome multiple, la lèpre, la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire chronique
10 de l'intestin, la recto-colite hémorragique, la sclérose latérale amyotrophique, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.

20. Utilisation d'un composé selon la revendication 1
15 pour la fabrication d'un médicament pour traiter une maladie neurodégénérative, un cancer, ou une maladie inflammatoire ; ou la maladie d'Alzheimer, une dyskinésie induite par L-Dopa, la maladie de Parkinson, la démence, la sclérose latérale amyotrophique, un cancer rénal, un
20 cancer du sein, un cancer de la prostate, un cancer sanguin, un cancer papillaire, un cancer du poumon, une leucémie myéloïde aiguë, un myélome multiple, la lèpre, la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la recto-colite hémorragique, la
25 polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante.