

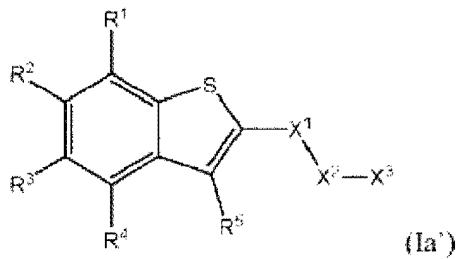
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46452 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/381; A61K 31/385;  
A61K 31/424; C07D 498/04;  
C07D 333/60; C07D 409/12;  
A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **46452**
- (22) Date de Dépôt : **02.10.2017**
- (30) Données de Priorité : **04.10.2016 US 201662404062 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/054688 02.10.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ALTMAN, Michael, D. ; CHANG, Wonsuk ; CUMMING, Jared, N. ; HENDERSON, Timothy, J. ; JEWELL, James, P. ; LIANG, Rui ; LIM, Jongwon ; LU, Min ; OTTE, Ryan, D. ; SIU, Tony ; TROTTER, Benjamin Wesley ; CASH, Brandon, D. ; HAIDLE, Andrew, M. ; LARSEN, Matthew, A. ; TYAGARAJAN, Sriram**
- (74) Mandataire : **BOUTAHAR OMAR**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17784507.0**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE BENZO[B]THIOPHÉNE EN TANT QU'AGONISTES DE STING**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule générale (Ia), des composés de formule générale (Ia'), des composés de formule générale (Ib), des composés de formule générale (Ib'), des composés de formule générale (I), des composés de formule générale (I'), et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, où R 1 , R 2 , R 3 , R 4 , R 5 , R 6 , R 8 , R 9 , X 1 , X 2 , et X 3 sont définis dans la description, qui peuvent être utiles en tant qu'inducteurs de la production d'interféron de type I, spécifiquement en tant qu'agents actifs STING. L'invention concerne également des procédés pour la synthèse et l'utilisation de ces composés.

Revendications

5

1. Composé de formule (Ia') :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

10 R<sup>1</sup> est sélectionné parmi le groupe constitué de H, F, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;

R<sup>2</sup> est sélectionné parmi le groupe constitué d'halogène, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Oalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Ohaloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, OH, alcényle C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcynyle C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, N(alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), Salkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;

15 R<sup>3</sup> est sélectionné parmi le groupe constitué d'halogène, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Oalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Ohaloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, OH, alcényle C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcynyle C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, N(alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), Salkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;

R<sup>4</sup> est sélectionné parmi le groupe constitué de H, F, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;

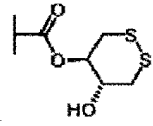
20 R<sup>5</sup> est sélectionné parmi le groupe constitué de H, F, Cl, OR<sup>6</sup>, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ;

chaque R<sup>6</sup> est sélectionné indépendamment parmi le groupe constitué de H, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et haloalkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;

$X^1$  est C(O) ;

$X^2$  est  $\text{CHR}^8\text{CHR}^8$ ;

$X^3$  est sélectionné parmi le groupe constitué de  $\text{COOR}^6$ ,



5  $\text{SO}_2\text{R}^6$  et  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ , où chaque  $\text{R}^9$  est sélectionné indépendamment parmi le groupe constitué de H,  $\text{COOR}^6$  et  $\text{SO}_2\text{R}^6$  ;

chaque  $\text{R}^8$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H, alkyle  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alkyle  $\text{C}_1\text{-C}_4$  substitué par OH, alkyle  $\text{C}_1\text{-C}_4$  substitué par Oalkyle  $\text{C}_1\text{-C}_3$  et cycloalkyle  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , et où optionnellement 2  $\text{R}^8$  sont pris ensemble avec les atomes  
10 auxquels ils sont attachés pour former un cycle condensé à 3 à 6 chaînons ;

dans lequel lorsque  $\text{X}^1\text{-X}^2\text{-X}^3$  est  $\text{X}^1\text{-CHR}^8\text{CH}_2\text{-X}^3$ , au moins l'un de  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  n'est pas sélectionné parmi le groupe constitué d'halogène, Oalkyle  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , Ohaloalkyle  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , OH, alkyle  $\text{C}_1\text{-C}_3$  et haloalkyle  $\text{C}_1\text{-C}_3$ .

2. Composé selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement  
15 acceptable de celui-ci, dans lequel :

$\text{R}^1$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et F ;

$\text{R}^2$  est sélectionné parmi le groupe constitué de Br, Cl, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ , OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{SCH}_3$  et  $\text{NHCH}_3$  ;

$R^3$  est sélectionné parmi le groupe constitué de Br, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH=CH_2$ ,  $C=CH$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCH_3$  et  $NHCH_3$  ;

$R^4$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et F ;

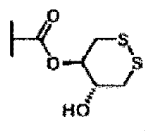
5  $R^5$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et Cl ;

chaque  $R^6$  est sélectionné indépendamment parmi le groupe constitué de H, alkyle  $C_1-C_4$  et haloalkyle  $C_1-C_4$  ;

$X^1$  est C(O) ;

$X^2$  est  $CHR^8CHR^8$  ;

10  $X^3$  est sélectionné parmi le groupe constitué de  $COOH$ ,  $COOC(CH_3)_3$  et



et ;

chaque  $R^8$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et alkyle  $C_1-C_4$ .

15 **3.** Composé selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

$R^1$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et F ;

$R^2$  est sélectionné parmi le groupe constitué de Br, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH=CH_2$ ,  $C=CH$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCH_3$  et

20  $NHCH_3$  ;

$R^3$  est sélectionné parmi le groupe constitué de Br, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH=CH_2$ ,  $C=CH$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCH_3$  et  $NHCH_3$  ;

$R^4$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et F ;

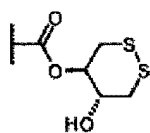
5  $R^5$  est sélectionné parmi le groupe constitué de H et Cl ;

chaque  $R^6$  est sélectionné indépendamment parmi le groupe constitué de H, alkyle  $C_1-C_4$  et haloalkyle  $C_1-C_4$  ;

$X^1$  est C(O) ;

$X^2$  est  $CHR^8CHR^8$  ;

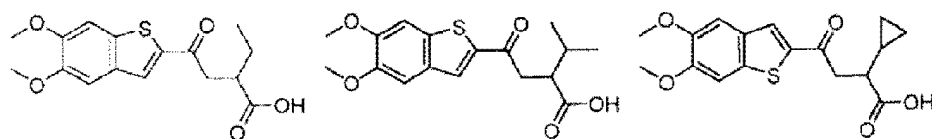
10  $X^3$  est sélectionné parmi le groupe constitué de  $COOH$ ,  $COOC(CH_3)_3$  et

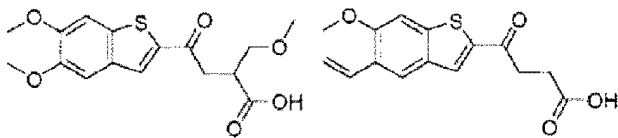
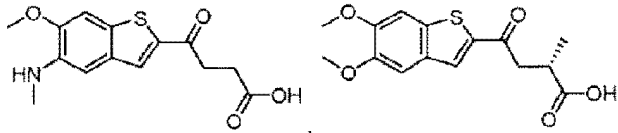
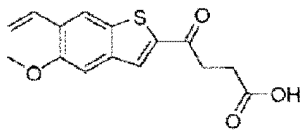
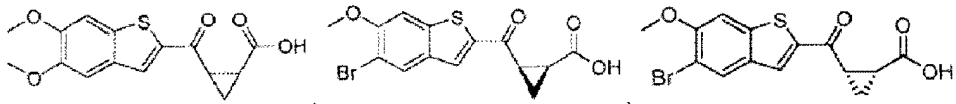


et ;

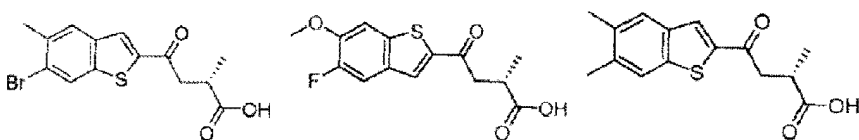
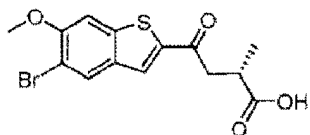
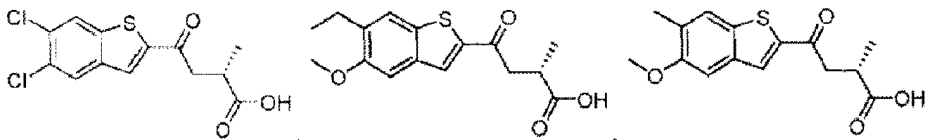
15 les 2  $R^8$  sont pris ensemble avec les atomes auxquels ils sont attachés pour former un cycle condensé à 3 à 6 chaînons.

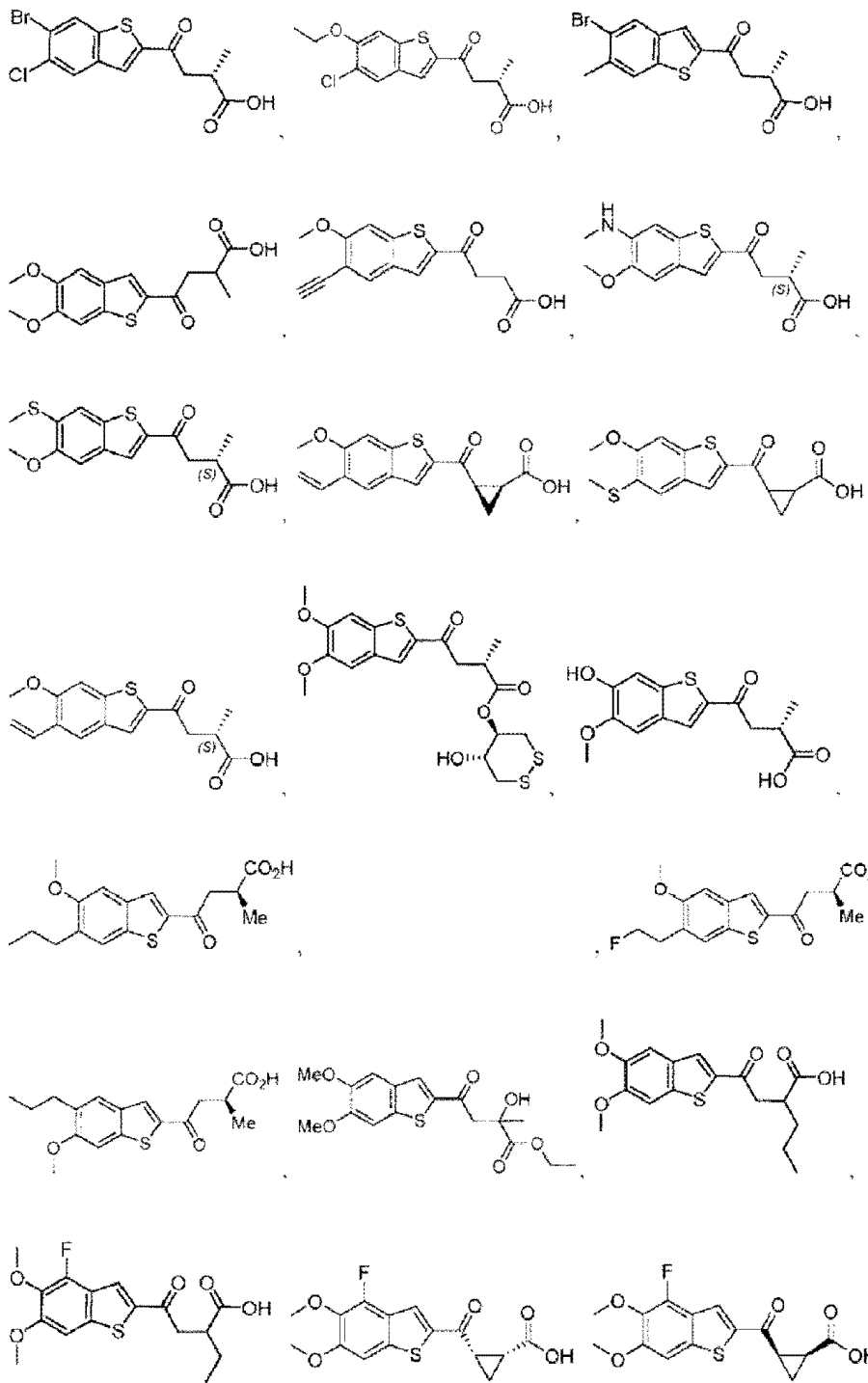
4. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe constitué de :





5



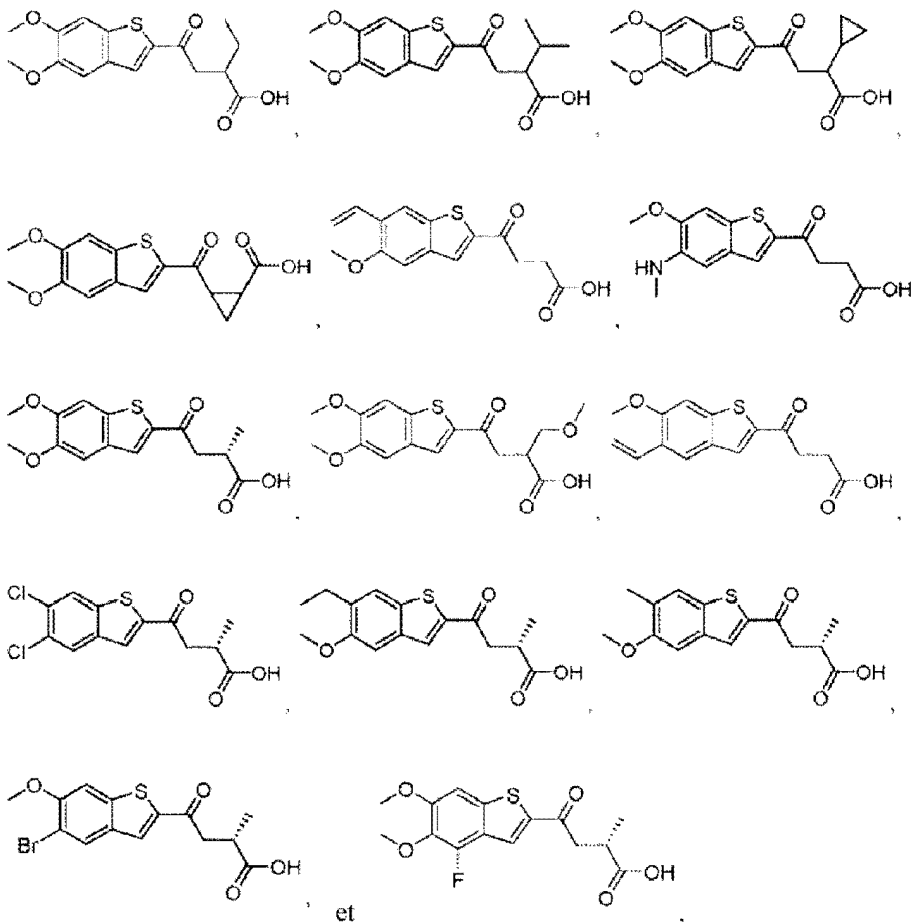


5

et ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

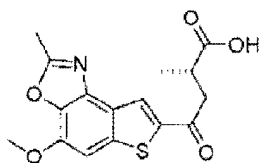
5. Composé selon la revendication 4, où le composé est sélectionné parmi

10 le groupe constitué de :



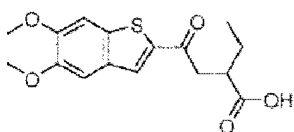
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

6. Composé qui est :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

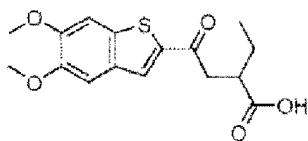
10 7. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe constitué de





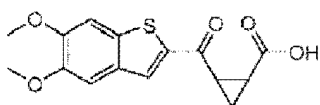
et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

8. Composé selon la revendication 7, qui est :



9. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe

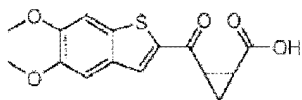
5 constitué de



et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

10. Composé selon la revendication 9, sélectionné parmi le groupe

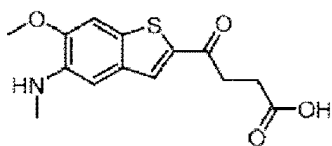
constitué de



10

11. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe

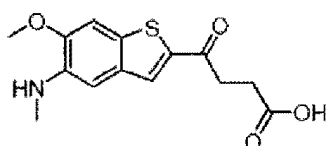
constitué de



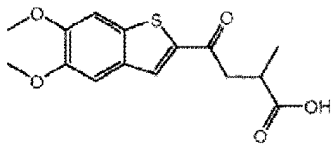
et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

15

12. Composé selon la revendication 11, qui est :

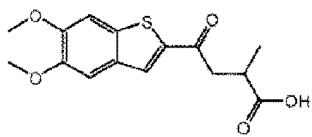


13. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe constitué de

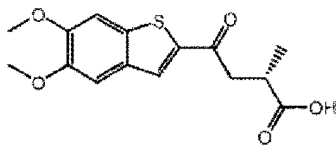


et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

5 14. Composé selon la revendication 13, qui est :

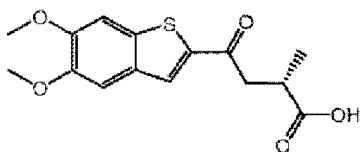


15. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe constitué de

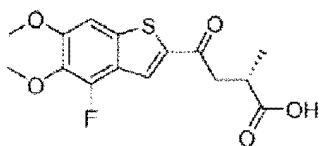


10 et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

16. Composé selon la revendication 15, qui est :

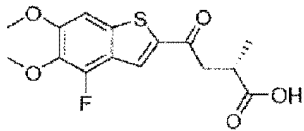


17. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi le groupe constitué de



et de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

**18.** Composé selon la revendication 17, qui est :



**19.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation en thérapie.

**20.** Composition pharmaceutique, ladite composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

**21.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement d'un trouble de prolifération cellulaire.

**22.** Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation selon la revendication 21, dans lequel le trouble de prolifération cellulaire est un cancer.

**23.** Composition pharmaceutique selon la revendication 20, pour une utilisation dans le traitement d'un trouble de prolifération cellulaire.

**24.** Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 23, dans lequel le trouble de prolifération cellulaire est un cancer.

**25.** Combinaison comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un ou plusieurs agents actifs additionnels.

**26.** Combinaison selon la revendication 25, dans laquelle lesdits un ou  
5 plusieurs agents actifs additionnels sont sélectionnés parmi le groupe constitué de composés agonistes de STING, composés antiviraux, antigènes, adjuvants, agents anti-cancéreux, antagonistes des voies CTLA-4, LAG-3 et PD-1, lipides, liposomes, peptides, agents cytotoxiques, agents chimiothérapeutiques, lignées cellulaires immunomodulatrices, inhibiteurs de points de contrôle, inhibiteurs des récepteurs du  
10 facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), inhibiteurs de la topoisomérase II, inhibiteurs de smoothed, agents alkylants, antibiotiques antitumoraux, antimétabolites, rétinoïdes et agents immunomodulateurs, incluant sans toutefois s'y limiter des vaccins anti-cancer.

**27.** Combinaison selon la revendication 25, dans laquelle l'agent  
15 additionnel est le pembrolizumab.

**28.** Combinaison selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, dans laquelle ledit composé ou sel et lesdits un ou plusieurs agents actifs additionnels sont administrés séparément.