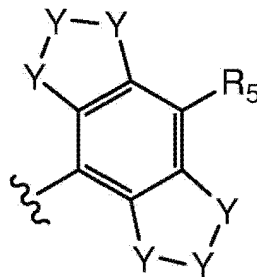


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47440 B1**
- (43) Date de publication : **31.08.2021**
- (51) Cl. internationale :
**C07C 311/54; C07D 417/12;
C07D 213/71; C07D 217/22;
C07D 231/18; C07D 249/04;
C07D 249/12; C07D 271/12;
C07D 277/36; C07D 307/18;
C07D 307/64; C07D 307/82;
C07D 309/08; C07D 311/60;
C07D 333/34; C07D 333/62;
C07D 403/12; C07D 405/12;
C07D 407/12; C07C 311/56**
-
- (21) N° Dépôt : **47440**
- (22) Date de Dépôt : **16.02.2016**
- (30) Données de Priorité : **16.02.2015 AU 2015900507**
- (71) Demandeur(s) :
- **The Provost, Fellows, Foundation Scholars, and the other members of Board, of the College of the Holy & Undiv. Trinity of Queen Elizabeth near Dublin, College Green Dublin 2 (IE)**
 - **The University of Queensland, St. Lucia Queensland 4072 (AU)**
- (72) Inventeur(s) : **O'NEILL, Luke ; COOPER, Matthew ; ROBERTSON, Avril ; SCHRODER, Kate ; COLL, Rebecca**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19187141.7**
-
- (54) Titre : **SULFONYLURÉES, COMPOSÉS APPARENTÉS, ET LEUR UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne certaines sulfonylurées et composés apparentés qui ont des propriétés avantageuses et présentent une activité utile dans l'inhibition de l'activation de l'inflammasome NLRP3. De tels composés sont utiles dans le traitement d'un large éventail de troubles dans lesquels le processus d'inflammation, ou plus spécifiquement l'inflammasome NLRP3, a été impliqué comme étant un facteur clé.



dans lequel chaque incidence de Y est indépendamment sélectionnée parmi C, N, S et O, qui peuvent être facultativement substitués au besoin, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10 ;

R₅ est sélectionné parmi le groupe constitué de l'hydrogène, des groupes halogéno, cyano, amide, sulfonamide, acyle, hydroxyle, alkyle en C₁ à C₆, haloalkyle en C₁ à C₆, cycloalkyle en C₃ à C₅ et alcoxy en C₁ à C₆, chacun desquels groupes peut être facultativement substitué, au besoin, par un groupe halogéno, cyano ou alcoxy en C₁ à C₆ ; et

à la fois R₁ est directement lié à J et R₂ est directement lié à l'azote adjacent, via un atome de carbone.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R₁ est un hétérocyclyle à 6 chaînons, qui peut être facultativement substitué, dans lequel un quelconque substituant facultatif est

indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₁ est un hétérocyclyle totalement saturé, qui peut être facultativement substitué, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₁ est un hétérocyclyle azoté, qui peut être facultativement substitué, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le

groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

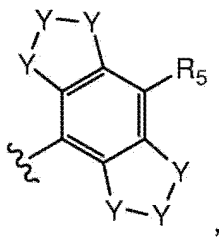
5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₁ est sélectionné parmi le groupe constitué du tétrahydrofurane, du tétrahydropyrane, du pyrane, de la pyrrolidine, de la morpholine, de la pipérazine et de la pipéridine, chacun desquels peut être facultativement substitué au besoin, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₁ est sélectionné parmi le groupe

constitué du tétrahydrofurane, du tétrahydropyrane, de la pyrrolidine, de la morpholine, de la pipérazine et de la pipéridine, chacun desquels peut être facultativement substitué au besoin, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R₁ est sélectionné parmi le groupe constitué de la pyrrolidine, de la pipérazine et de la pipéridine, chacune desquelles peut être facultativement substituée au besoin, dans lequel un quelconque substituant facultatif est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué des groupes alkyle en C1-10 ; cycloalkyle en C3-6 ; hydroxyalkyle ; alcoxy en C1-10 ; alcényle en C2-10 ; alcynyle en C2-10 ; aryle en C6 à C12 ; aryloxy ; hétéroaryle ; hétérocyclyle ; halogéno ; hydroxyle ; alkyle halogéné ; amino ; alkylamino ; arylamino ; acyle ; amido ; CN ; NO₂ ; N₃ ; CH₂OH ; CONH₂ ; CONR₂₄R₂₅ ; CO₂R₂₄ ; CH₂OR₂₄ ; NHCOR₂₄ ; NHCO₂R₂₄ ; alkylthio en C1-3 ; sulfate ; acide sulfonique ; esters de sulfonate ; acide phosphonique ; phosphate ; phosphonate ; esters de mono-, di- ou triphosphate ; trityle ; monométhoxytrityle ; R₂₄SO ; R₂₄SO₂ ; CF₃S ; CF₃SO₂ ; et trialkylsilyle ; dans lequel R₂₄ et R₂₅ sont chacun indépendamment sélectionnés parmi H et un alkyle en C1-10.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R_2 est sélectionné parmi :



dans lequel chaque incidence de Y est un carbone et R_5 est un hydrogène ou un halogéno.

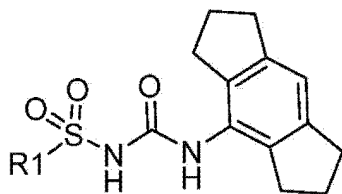
11. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R_2 est sélectionné parmi un indacène substitué ou hydrogéné, un 2,6-dialkylphényle, un 2,6-dialkyl-4-halophényle, un 2,6-dicycloalkylphényle, et un 2,6-dicycloalkyl-4-halophényle.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R_2 est sélectionné parmi l'hexahydroindacène, le 2,6-diisopropylphényle, le 2,6-diisopropyl-4-chlorophényle, le 2,6-dicyclopropylphényle et le 2,6-dicyclopropyl-4-chlorophényle.

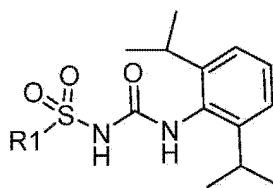
13. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel J est un atome de soufre.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel W est un atome d'oxygène.

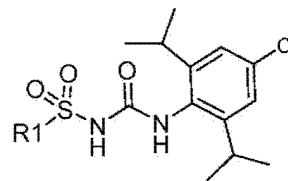
15. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est un composé de formule (Ia), (Ib) ou (Ic), ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



formule (Ia)



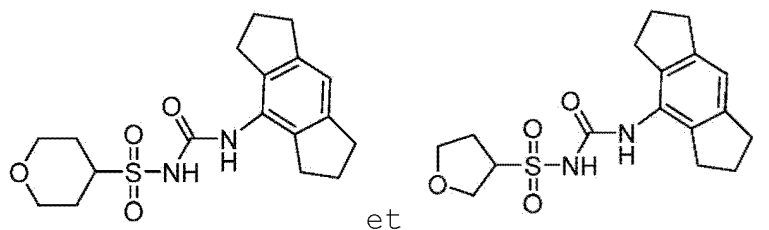
formule (Ib)



formule (Ic)

dans lequel R_1 est tel que défini selon l'une quelconque des revendications précédentes.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 à 6 ou 8 à 15, dans lequel le composé est sélectionné parmi le groupe constitué de :



et les sels et solvates pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un vecteur, diluant et/ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

18. Composé ou sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque de la revendication 1 à la revendication 16, pour une utilisation en médecine.

19. Composé ou sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque de la revendication 1 à la revendication 16, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention :
(a) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système immunitaire ; et/ou

(b) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état inflammatoire ou d'une maladie, d'un trouble ou d'un état auto-immunitaire ; et/ou

(c) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état de la peau ; et/ou

(d) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système cardiovasculaire ; et/ou

(e) d'un cancer, d'une tumeur ou d'une autre malignité ; et/ou

(f) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système rénal ; et/ou

(g) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du tractus gastro-intestinal ; et/ou

(h) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système respiratoire ; et/ou

(i) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système endocrinien ; et/ou

(j) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état du système nerveux central (CNS) ; et/ou

(k) d'une maladie, d'un trouble ou d'un état sélectionné(e) parmi le groupe constitué d'une inflammation constitutive dont les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) : le syndrome de Muckle-Wells (MWS), le syndrome auto-inflammatoire au froid familial (FCAS) et la maladie inflammatoire multisystémique néonatale (NOMID) ; dont les maladies auto-inflammatoires : la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale, TNF (TRAPS), le déficit en mévalonate kinase (MKD), le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (HIDS), le déficit en antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (DIRA), le syndrome de Majeed, l'arthrite purulente-pyoderma gangrenosum-acné (PAPA), l'haploinsuffisance en A20 (HA20), l'arthrite granulomateuse de l'enfant (PGA), le dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCG2 (PLAID), le syndrome auto-inflammatoire-dérèglement avec déficit immunitaire lié à PLCG2 (APLAID), l'anémie sidéroblastique

congénitale-déficit immunitaire en cellules B-fièvre périodique-retard de développement (SIFD) ; le syndrome de Sweet, l'ostéomyélite chronique non bactérienne (CNO), l'ostéomyélite multifocale chronique récurrente (CRMO) et le syndrome synovite, acné, pustulose, hyperostose, et ostéite (SAPHO) ; les maladies auto-immunes dont la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Behçet, le syndrome de Sjögren et le syndrome de Schnitzler ; les maladies respiratoires dont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme résistant aux stéroïdes, l'asbestose, la silicose et la fibrose kystique ; les maladies du système nerveux central dont la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Charcot, la chorée de Huntington, le paludisme cérébral et les lésions cérébrales dues à la méningite à pneumocoque ; les maladies métaboliques dont le diabète de type 2, l'athérosclérose, l'obésité, la goutte, la pseudo-goutte ; les maladies oculaires dont celles de l'épithélium oculaire, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'infection cornéenne, l'uvéite et la sécheresse oculaire ; une maladie rénale dont une maladie rénale chronique, la néphropathie à l'oxalate et la néphropathie diabétique ; une maladie hépatique dont la stéatohépatite non alcoolique et une maladie hépatique alcoolique ; les réactions inflammatoires de la peau dont l'hypersensibilité de contact et le coup de soleil ; les réactions inflammatoires dans les articulations dont l'arthrose, l'arthrite juvénile idiopathique systémique, la maladie de Still de l'adulte, la polychondrite atrophiante ; les infections virales dont les alpha virus dont du Chikungunya et de la rivière Ross, et les flavivirus dont les virus de la Dengue et Zika, de la grippe, du VIH ; l'hydrosadénite suppurée (HS) et d'autres maladies cutanées provoquant des kystes ; les cancers dont les métastases du cancer du poumon, les cancers du pancréas, les cancers gastriques, le syndrome myélodysplasique, la leucémie ; la polymyosite ; l'accident vasculaire cérébral ;

l'infarctus du myocarde ; une maladie du greffon contre l'hôte ; l'hypertension ; la colite ; une infection aux helminthes ; une infection bactérienne ; l'anévrisme de l'aorte abdominale ; la cicatrisation des plaies ; la dépression, le stress psychologique ; une péricardite dont le syndrome de Dressler, une lésion d'ischémie-reperfusion et toute maladie pour laquelle un individu a été déterminé comme porteur d'une mutation à lignée germinale ou somatique non silencieuse dans NLRP3.

20. Composé ou sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque de la revendication 1 à la revendication 16, pour une utilisation dans le diagnostic d'une maladie, d'un trouble ou d'un état chez un mammifère, comportant l'étape d'administration d'un composé marqué selon l'une quelconque de la revendication 1 à la revendication 16, ou d'un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou d'un complexe de chélate d'ion métallique de celui-ci, au mammifère ou à un échantillon biologique obtenu à partir du mammifère pour faciliter le diagnostic de la maladie, du trouble ou de l'état chez le mammifère.