

(12) BREVET D'INVENTION

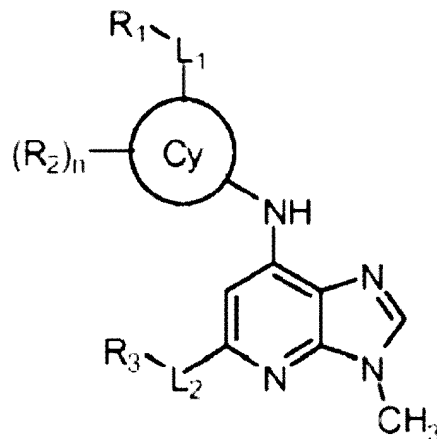
- (11) N° de publication : **MA 50391 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61K 31/501**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **50391**
- (22) Date de Dépôt : **11.10.2018**
- (30) Données de Priorité : **20.10.2017 GB 201717260**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/077677 11.10.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3 2800 Mechelen (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **AMANTINI, David ; BRYNS, Reginald, Christophe, Xavier ; GALIEN, René, Alexandre ; VAN DER PLAS, Steven, Emiel ; MAMMOLITI, Oscar ; MARTINA, Sébastien, Laurent, Xavier ; CLAES, Pieter, Isabelle, Roger ; COTI, Ghjuvanni, Petru, Diunis ; ANNOOT, Denis, Maurice ; LÓPEZ RAMOS, Miriam**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18788711.2

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS D' IMIDAZO[4,5-B]PYRIDINE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT DESTINÉS À TRAITER LES TROUBLES INFLAMMATOIRES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule I : (formule I) dans laquelle R1, L1, R2, L2, R3, Cy et l'indice n sont tels que définis dans la description. La présente invention concerne des composés, des procédés de production de ceux-ci, des compositions pharmaceutiques les comprenant et des méthodes de traitement les utilisant, pour la prophylaxie et/ou le traitement de maladies allergiques, de maladies inflammatoires, de maladies métaboliques, de maladies auto-inflammatoires, de maladies auto-immunes, de maladies prolifératives, d'un rejet de greffe, de maladies impliquant une insuffisance du renouvellement du cartilage, de malformations congénitales du cartilage, et/ou de maladies associées à une hypersécrétion d'IFN α , IL12 et/ou IL23 par administration du composé selon l'invention.

Revendications

1. Composé selon la Formule I :



I

Cy étant un phényle, ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comprenant un, deux ou trois atomes N ;

L₁ étant une liaison simple, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)₂-, -NR^{6a}-, -C(=O)NR^{6b}-, -S(O)₂NR^{6c}-, ou -C(=O)NR^{6d}S(O)₂-;

R₁ étant:

- H,
- Ci-6 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs choisis indépendamment
 - o OH,
 - o héliogeno,
 - o un alcoxy en C 1-4 ,
 - o -NR^{7a} R^{7b} ,
 - o -C(=O)OH-,
 - o -C(=O)NR^{7c} R^{7d} ,
 - o -C(=O)O-alkyle en C 1-4 , ou
 - o un hétérocycloalkyle monocyclique à 4-8 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis indépendamment parmi N, S et O ;

- un cycloalkyle en C₃₋₇ éventuellement substitué par un ou plusieurs OH, alcoxy en C₁₋₄, ou
- un hétérocycloalkyle monocyclique ou spirobicyclique ou bicyclique ponté ou fusionné à 4-9 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis indépendamment parmi N, S et O ; lequel hétérocycloalkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R¹¹ choisis indépendamment ;

chaque R¹¹ est indépendamment :

- OH,
- CN,
- halogeno,
- oxo,
- -NR^{8a} R^{8b} ,
- cycloalkyle en C₃₋₇,
- un alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs halogeno, OH, alcoxy en C₁₋₄ choisis indépendamment, - NR^{9a} R^{9b},
- un alcoxy en C₁₋₄ éventuellement substitué par un alcoxy en C₁₋₄,
- un hétérocycloalkyle monocyclique à 4-7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis indépendamment parmi N, S et O,
- -C(=O)O-alkyle en C₁₋₄, ou
- -NR⁸ C(=O)O-alkyle en C₁₋₄;

R² étant

- - halogeno,
- - CN, ou
- - alkyle en C₁₋₄;

l'indice n étant 0 ou 1 ;

L₂ étant O, ou -NR⁴ -,

R³ étant

- un alkyle en C 1-6 éventuellement substitué par un ou plusieurs

- halogéno, ou
- un cycloalkyle en C₃₋₇

choisis indépendamment,

- un phényle substitué par un groupe R^{5a} et un ou deux groupe R^{5b} choisis indépendamment,
- un hétéroaryle à 6 chaînons comprenant un ou deux atomes N, substitué par un groupe R^{5d} et un ou deux groupes R^{5b} choisis indépendamment,
- - un hétérocycloalkyle monocycliques ou fusionnés, pontés ou spirobicyclique à 4-10 chaînons comprenant un ou deux hétéroatomes choisis indépendamment parmi N, S et O, éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes choisis indépendamment parmi R^{5a} et R^{5b}, ou
- - un cycloalkyle monocyclique ou fusionné, ponté ou spirobicyclique à 4-10 chaînons, éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes choisis indépendamment parmi R^{5a} et R^{5b};

R⁴ étant

- H,
- un alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs OH ou alcoxy e C₁₋₄ choisis indépendamment, ou
- un cycloalkyle en C₃₋₇;
- R^{5a} étant -CN, -SO₂ -alkyle en C₁₋₄ ou -CF₃;
- chaque R^{5b} étant choisi indépendamment parmi halogéno, un alkyle en C₁₋₄ et un cycloalkyle en C₃₋₇;

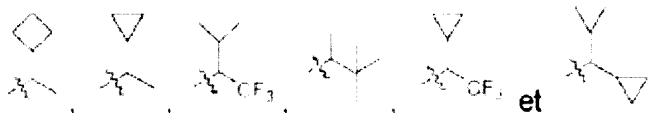
chaque R^{7a}, et R^{7b} étant choisi indépendamment parmi

- H, et
- un alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un - NR^{10a} R^{10b}, et

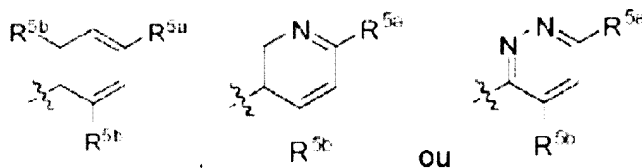
chaque R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{7c}, R^{7d}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} et R^{10b} étant choisi indépendamment parmi H et un alkyle en C₁₋₄;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou un solvate ou le solvate d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

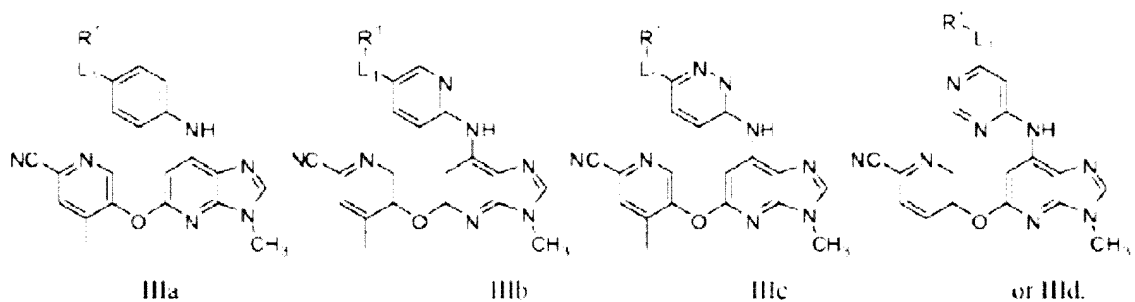
2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, L_2 étant O.
3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, R_3 étant choisi parmi:



4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, R^3 étant



5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R^{5a} étant -CN, -SO₂-alkyle en C₁₋₄ ou -CF₃.
6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R^{5b} étant choisi indépendamment parmi halogéno, alkyle en C₁₋₄ et cycloalkyle en C₃₋₇.
7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, le composé étant selon la formule IIIa, IIIb, IIIc ou IIId :



8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou 7, L_1 est une liaison simple ou $-C(=O)-$.
9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, R^1 étant un hétérocycloalkyle monocyclique ou spirobicyclique ou bicyclique ponté ou fusionné à 4-9 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis indépendamment parmi N, S et O; lequel hétérocycloalkyle est éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes R^{11} choisis indépendamment.
10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, R^1 étant un azétidinyle, un oxetanyle, un pyrrolidinyle, un morpholinyle, un octadeuteriomorpholin-4-yle, un tétrahydropyranyle, un pipérazinyle, un dioxanyle, qui sont chacun substitués par un, deux ou trois groupes R^{11} choisis indépendamment.
11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 9 ou 10, R^{11} étant un alkyle en C_{1-4} éventuellement substitué par un ou plusieurs halogéno, OH, alcoxy en C_{1-4} , $-NR^{9a}R^{9b}$, chaque R^{9a} et R^{9b} étant indépendamment H, ou un alkyle en C_{1-4} .
12. Composition pharmaceutique comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 comprenant un autre agent thérapeutique.
14. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, destinés à être utilisés en médecine.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, destinés à être utilisés dans le traitement ou la prophylaxie de maladies allergiques, de maladies inflammatoires, de maladies métaboliques, de maladies auto-inflammatoires, de maladies auto-immunes, de maladies prolifératives, de rejet de greffe, de maladies impliquant une altération du renouvellement du cartilage et/ou de malformations congénitales du cartilage.