

## (12) BREVET D'INVENTION

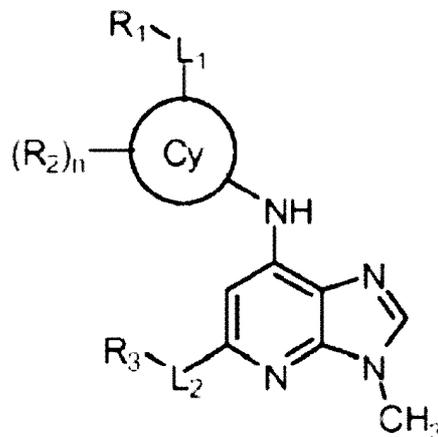
- (11) N° de publication : **MA 50391 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61K 31/501**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

- 
- (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 $\alpha$ , 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 ;

L<sub>1</sub> étant une liaison simple, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>6a</sup>-, -C(=O)NR<sup>6b</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6c</sup>-, ou -C(=O)NR<sup>6d</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> 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 C<sub>3-7</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs OH, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, 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 R<sup>11</sup> choisis indépendamment ;

chaque R<sup>11</sup> est indépendamment :

- OH,
- CN,
- halogeno,
- oxo,
- -NR<sup>8a</sup> R<sup>8b</sup>,
- cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>,
- un alkyle en C<sub>1-4</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs halogeno, OH, alcoxy en C<sub>1-4</sub> choisis indépendamment, - NR<sup>9a</sup> R<sup>9b</sup>,
- un alcoxy en C<sub>1-4</sub> éventuellement substitué par un alcoxy en C<sub>1-4</sub>,
- 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 C<sub>1-4</sub>, ou
- - NR<sup>8</sup> C(=O)O-alkyle en C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> étant

- - halogeno,
- - CN, ou
- - alkyle en C<sub>1-4</sub>;

l'indice n étant 0 ou 1 ;

L<sub>2</sub> étant O, ou -NR<sup>4</sup> -,

R<sup>3</sup> étant

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

- halogéno, ou
- un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>

choisis indépendamment,

- un phényle substitué par un groupe R<sup>5a</sup> et un ou deux groupe R<sup>5b</sup> choisis indépendamment,
- un hétéroaryle à 6 chaînons comprenant un ou deux atomes N, substitué par un groupe R<sup>5d</sup> et un ou deux groupes R<sup>5b</sup> 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<sup>5a</sup> et R<sup>5b</sup>, 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<sup>5a</sup> et R<sup>5b</sup>;

R<sup>4</sup> étant

- H,
- un alkyle en C<sub>1-4</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs OH ou alcoxy e C<sub>1-4</sub> choisis indépendamment, ou
- un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>;
- R<sup>5a</sup> étant -CN, -SO<sub>2</sub> -alkyle en C<sub>1-4</sub> ou -CF<sub>3</sub>;
- chaque R<sup>5b</sup> étant choisi indépendamment parmi halogéno, un alkyle en C<sub>1-4</sub> et un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>;

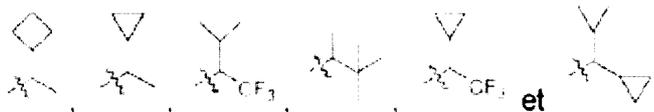
chaque R<sup>7a</sup>, et R<sup>7b</sup> étant choisi indépendamment parmi

- H, et
- un alkyle en C<sub>1-4</sub> éventuellement substitué par un - NR<sup>10a</sup> R<sup>10b</sup>, et

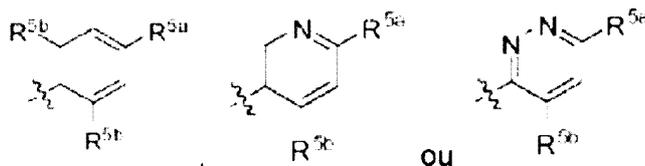
chaque R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10a</sup> et R<sup>10b</sup> étant choisi indépendamment parmi H et un alkyle en C<sub>1-4</sub>;

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

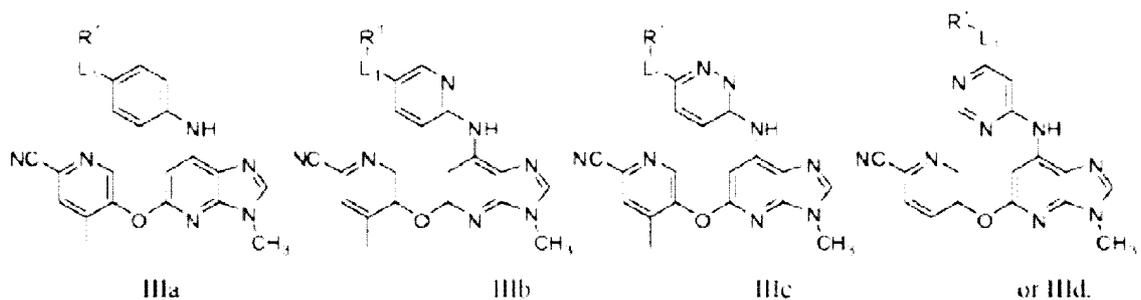
2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, L<sub>2</sub> étant O.
3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, R<sub>3</sub> étant choisi parmi:



4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, R<sup>3</sup> étant



5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R<sup>5a</sup> étant -CN, -SO<sub>2</sub> -alkyle en C<sub>1-4</sub> ou -CF<sub>3</sub>.
6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R<sup>5b</sup> étant choisi indépendamment parmi halogéno, alkyle en C<sub>1-4</sub> et cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>.
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.