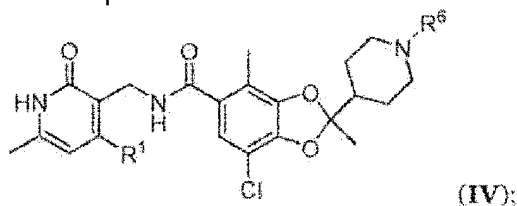


## (12) BREVET D'INVENTION

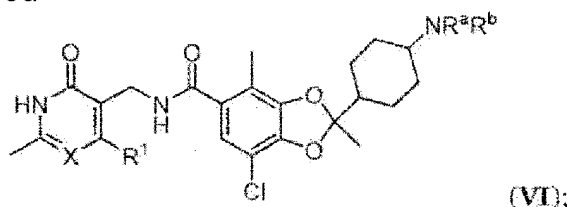
- (11) N° de publication : **MA 52288 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/44; C07D 405/14; C07D 405/12; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.07.2024**
- 
- (21) N° Dépôt : **52288**
- (22) Date de Dépôt : **17.04.2019**
- (30) Données de Priorité : **18.04.2018 US 201862659408 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/027932 17.04.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Constellation Pharmaceuticals, Inc., 470 Atlantic Avenue, Suite 1401 Boston, MA 02210 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GEHLING, Victor, S. ; KHANNA, Avinash ; CÔTÉ, Alexandre ; MOINE, Ludivine ; STUCKEY, Jacob, I.**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19722363.9
- 
- (54) Titre : **MODULATEURS D'ENZYMES DE MODIFICATION DE MÉTHYLE, COMPOSITIONS ET UTILISATIONS DE CEUX-CI**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés de formule (I) : et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, qui sont utiles pour traiter une large gamme de maladies, de troubles ou d'états, associés à des enzymes de modification de méthyle. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant les nouveaux composés de formule (I), des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et des procédés pour leur utilisation dans le traitement d'une ou de plusieurs maladies, d'un ou de plusieurs troubles ou états, associés à des enzymes de modification de méthyle.

## Revendications

### 1. Composé de Formule IV ou VI



ou



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

R<sup>1</sup> représente -SCH<sub>3</sub> ou un chlore ;

X représente CH ;

R<sup>a</sup> représente un hydrogène, un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ;

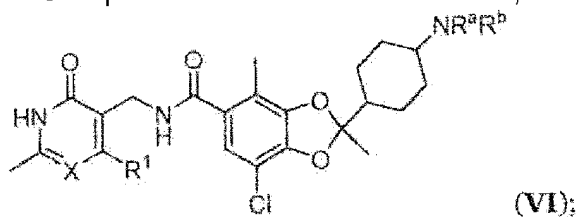
R<sup>b</sup> représente un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, ledit hétérocyclyle étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi un halogène, un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un alcoxy en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et un halogénoalcoxy en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ; ou

R<sup>a</sup> et R<sup>b</sup>, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi un halogène, un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) et -OR<sup>c</sup> ;

R<sup>c</sup> représente un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un cycloalkyle en (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ;

R<sup>6</sup> représente un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

### 2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé a la formule :



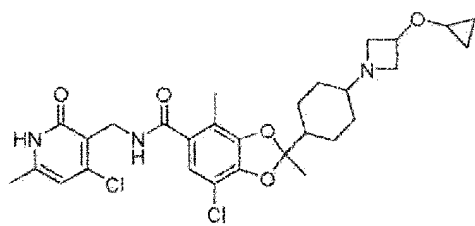
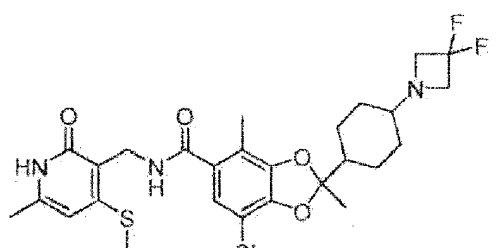
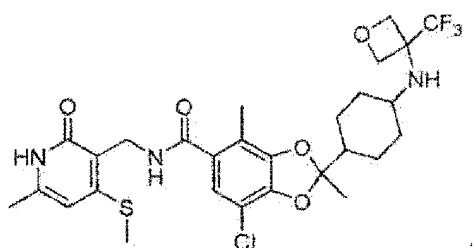
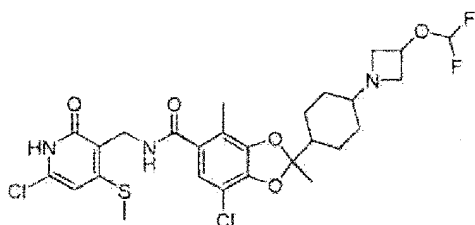
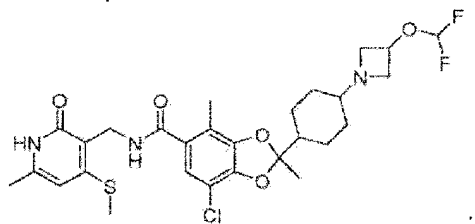
ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

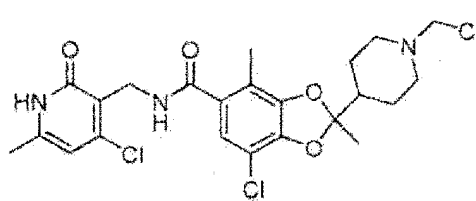
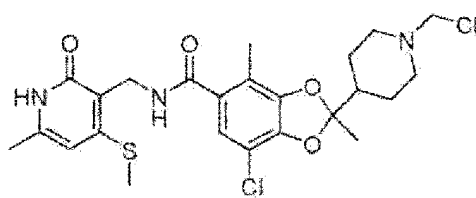
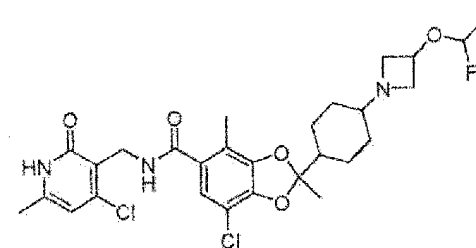
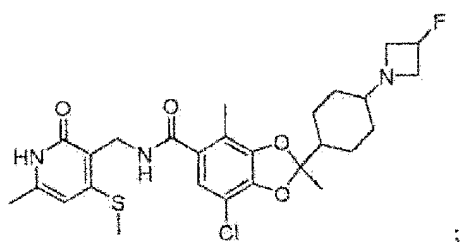
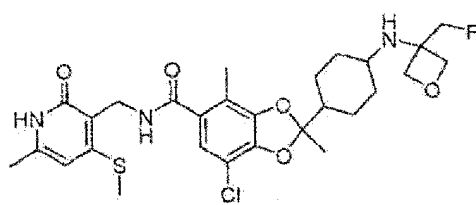
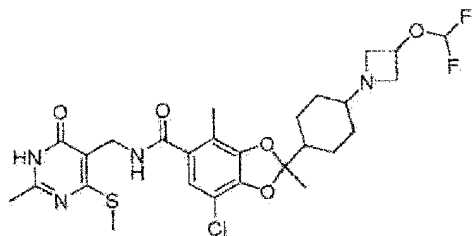
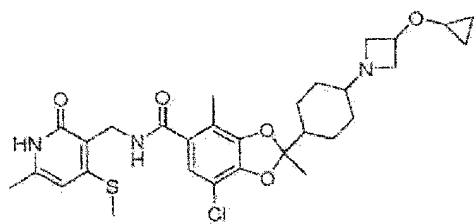
3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel R<sup>b</sup> représente un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un oxétanyle, dans lequel ledit oxétanyle est éventuellement substitué par un halogénoalkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ; ou R<sup>a</sup> et R<sup>b</sup>, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un azétidinyle éventuellement substitué par un halogène ou -OR<sup>c</sup>.

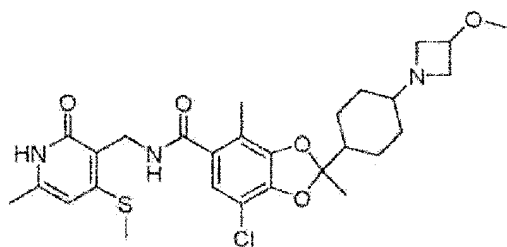
4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel R<sup>a</sup> représente un hydrogène ou un méthyle ; et R<sup>b</sup> représente un méthyle ou un oxétanyle, ledit oxétanyle étant éventuellement substitué par -CH<sub>2</sub>F ou -CF<sub>3</sub>.

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel R<sup>a</sup> et R<sup>b</sup>, ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un azétidinyle éventuellement substitué par 1 ou 2 fluoro ou -OR<sup>c</sup>; et R<sup>c</sup> représente -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> ou un cyclopropyle.

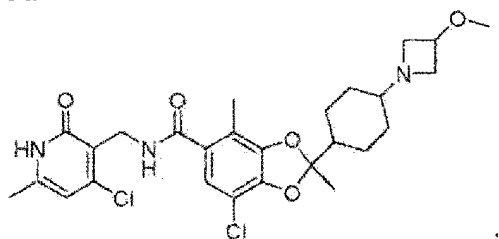
6. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé a la formule :





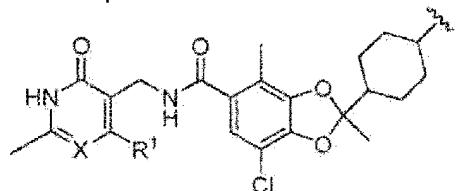


ou



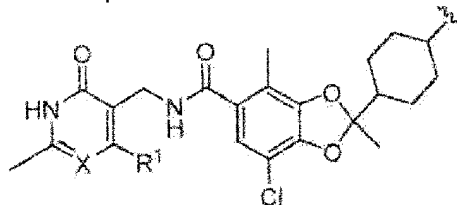
ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

**7.** Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le groupe



et  $NR^aR^b$  sont en orientation trans autour du cyclohexyle.

**8.** Composé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le groupe

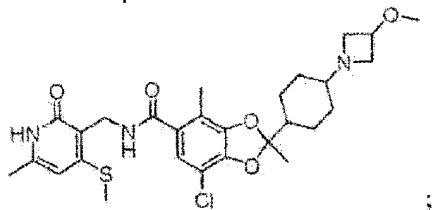


et  $NR^aR^b$  sont orientés cis autour du cyclohexyle.

**9.** Composé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel la configuration stéréochimique du centre chiral du 1,3-dioxolanyle est R.

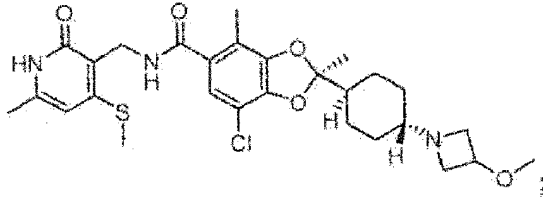
**10.** Composé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel la configuration stéréochimique du centre chiral du 1,3-dioxolanyle est S.

**11.** Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé a la formule :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

12. Composé selon la revendication 11, dans lequel le composé a la formule :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

13. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 12 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer chez un sujet.

15. Composé pour utilisation selon la revendication 14, le cancer étant choisi parmi le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le carcinome des cellules rénales, le cancer à glioblastome multiforme, le cancer de la vessie, un mélanome, le cancer des bronches, un lymphome, un cholangiosarcome, le myélome multiple, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire et le cancer du foie.