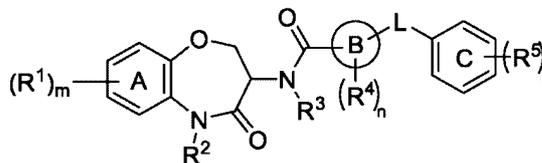


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52492 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/553; A61P 29/00; C07D 413/14; C07D 413/12; A61P 37/02**
- (43) Date de publication : **27.09.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **52492**
- (22) Date de Dépôt : **02.05.2019**
- (30) Données de Priorité : **03.05.2018 US 201862666452 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/030473 02.05.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Rigel Pharmaceuticals, Inc., 1180 Veterans Boulevard South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CHEN, Yan ; YU, Jiaxin ; MASUDA, Esteban ; TAYLOR, Vanessa ; DARWISH, Ihab**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19724662.2
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS INHIBITEURS DE RIP1, PROCÉDÉS DE PRÉPARATION ET D'UTILISATION ASSOCIÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés inhibiteurs de kinase, tels que des composés inhibiteurs de protéine kinase 1 interagissant avec le récepteur (RIP1), ainsi que des compositions pharmaceutiques et des combinaisons comprenant de tels composés inhibiteurs. Les composés selon l'invention, les compositions pharmaceutiques et/ou les combinaisons peuvent être utilisés pour inhiber une kinase RIP1 in vivo ou ex vivo, et peuvent également traiter ou prévenir une maladie ou un état pathologique associé à une kinase, en particulier une maladie ou un état pathologique associé à RIP1.

REVENDICATIONS

1. Composé, ayant une formule



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

l'anneau B est hétéroaryle à 5 membres ;

5 L est un liant aliphatique en C₁₋₁₀ ;

R¹ est R^a ou R^b, dans lequel au moins un R¹ est un R^b qui est -NR^dR^d, dans lequel les deux groupes R^d conjointement avec l'azote lié à ceux-ci fournissent un groupe hétérocyclique en C₃₋₁₀ non aromatique qui est optionnellement substitué avec un ou plusieurs groupes R^e et/ou R^g, dans lesquels R^g est halogène, -aliphatique en C₁₋₁₀-aromatique en C₅₋₁₀, ou =O ;

chacun de R² et de R³ est indépendamment R^a ;

chaque R⁴ et chaque R⁵ sont indépendamment R^a ou R^b ;

R^a est indépendamment, pour chaque cas, H, D, aliphatique en C₁₋₁₀, ou cycloaliphatique en C₁₋₁₀ ;

15 R^b est indépendamment, pour chaque cas à l'exception de celui dudit au moins un R¹, halogène ou -NR^dR^d, dans lequel (i) chaque R^d est indépendamment R^a ou R^e ; ou (ii) deux groupes R^d conjointement avec l'azote lié à ceux-ci fournissent un groupe hétérocyclique en C₃₋₁₀ ;

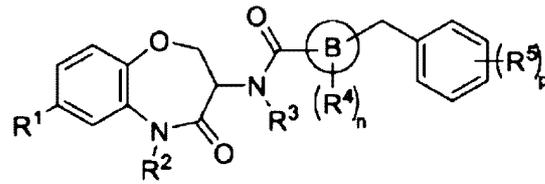
20 R^e est indépendamment pour chaque cas -OR^a, -NR^a, alkyle en C₁₋₆, haloalkyle en C₁₋₆, hétéroalkyle en C₁₋₆, cycloalkyle en C₃₋₆, ou deux groupes R^e se joignent ensemble pour fournir un groupe hétérocyclique en C₃₋₁₀ avec le groupe R^b auquel les deux groupes R^e sont liés ;

m est 1 à 4 ;

n est 0, 1 ou 2 ; et

25 p est 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

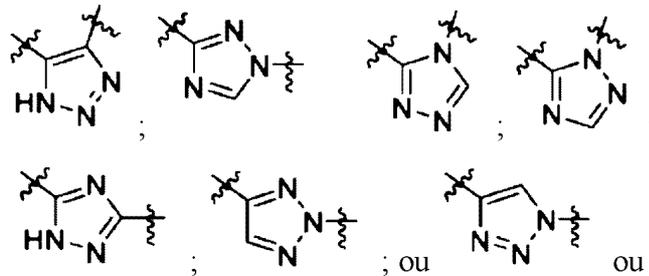
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé a une structure satisfaisant à une formule



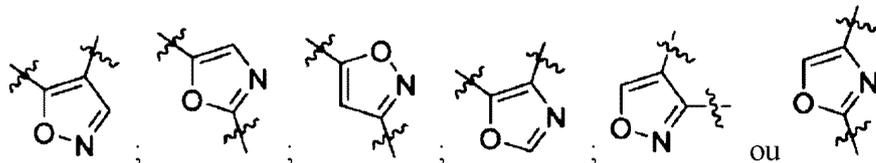
3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel

(a) anneau B a une structure satisfaisant à une formule , dans lequel
 5 au moins un W est azote, et chaque autre W est indépendamment sélectionné parmi carbone, CH, oxygène, soufre, azote, ou NH ; ou

(b) anneau B est un triazole sélectionné parmi



10 (c) anneau B est un oxazole sélectionné parmi



4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R⁵
 est R^a, dans lequel R^a est aliphatique en C₁-C₄, ou R⁵ est R^b, dans lequel R^b est
 15 halogène ; et/ou dans lequel R² est R^a, dans lequel R^a est aliphatique C₁-C₄ et R³ est
 R^a, dans lequel R^a est hydrogène.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R¹
 est R^b, dans lequel R^b est -NR^dR^d, dans lequel les deux groupes R^d conjointement
 20 avec l'azote lié à ceux-ci fournissent un groupe hétérocyclique en C₃₋₁₀ non
 aromatique substitué, dont les substituants comprennent au moins deux groupes R^c
 qui se joignent ensemble pour fournir un second groupe hétérocyclique en C₃₋₁₀.

6. Composé selon la revendication 5, dans lequel le second hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^e et l'hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^d de R^b fournissent un groupe spirocyclique ou un groupe bicyclique.

5

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel le second hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^e et l'hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^d de R^b fournissent un groupe spirocyclique et dans lequel le groupe spirocyclique a une, deux, trois ou quatre quelconques des caractéristiques (a), (b), (c) et (d) :

10

(a) le groupe spirocyclique comprend au moins deux anneaux, dans lequel un premier anneau et un second anneau du groupe spirocyclique ont un nombre différent d'atomes de carbone, un nombre différent d'hétéroatomes, ou les deux et dans lequel chaque anneau du groupe spirocyclique comprend un hétéroatome dans l'anneau ;

15

(b) le groupe spirocyclique comprend au moins un atome d'oxygène et au moins un atome d'azote ;

(c) le groupe spirocyclique comprend un premier anneau couplé à un atome de carbone du composé, le premier anneau ayant de 3 à 7 atomes et un second anneau ayant de 3 à 7 atomes ; et

20

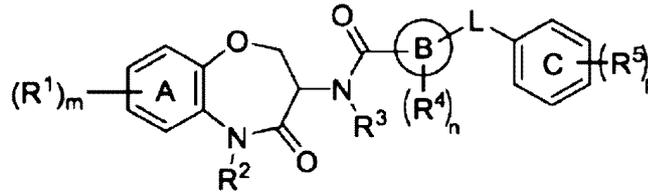
(d) le groupe spirocyclique comprend plus de 7 atomes totaux dans le système spirocyclique.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, dans lequel l'hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^e et l'hétérocyclique en C₃₋₁₀ formé par les deux groupes R^d de R^b fournissent un groupe bicyclique et le groupe bicyclique comprend deux ou plus hétéroatomes dans le groupe bicyclique ; et optionnellement dans lequel le groupe bicyclique est un groupe bicyclique fusionné ou un groupe bicyclique ponté et dans lequel le groupe bicyclique est attaché au groupe phényle d'anneau A de la formule I par l'intermédiaire d'un atome d'azote du groupe bicyclique.

25

30

9. Composé, ayant une formule



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

anneau B, L, R², R³, R^e, m, n et p sont tels que définis dans la revendication 1 ;

chaque R⁴ et chaque R⁵ sont indépendamment R^a ou R^b, dans lequel R^a est tel

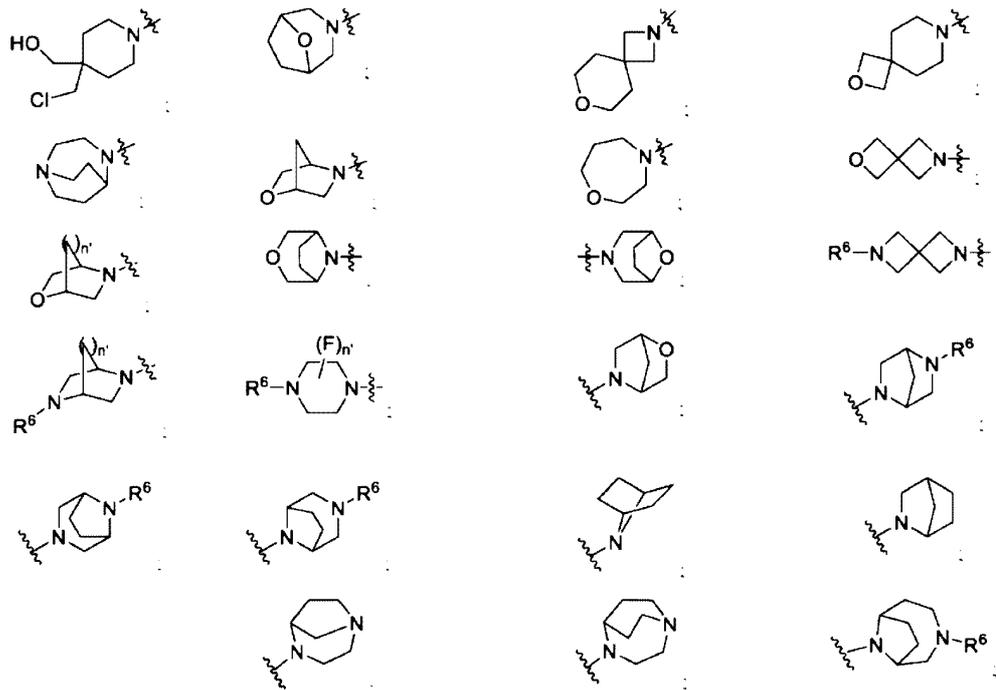
5 que défini dans la revendication 1 ;

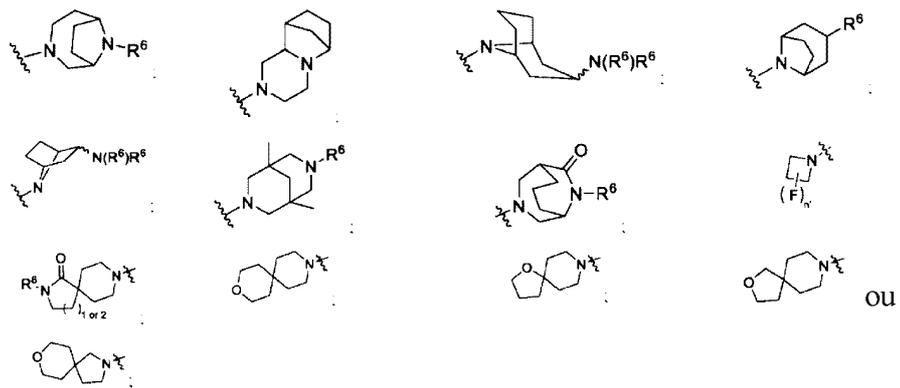
R^b est indépendamment, pour chaque cas, halogène ou -NR^dR^d, dans lequel (i) chaque R^d est indépendamment R^a ou R^e ; ou (ii) deux groupes R^d conjointement avec l'azote lié à ceux-ci fournissent un groupe hétérocyclique en C₃₋

10 ;

10 et

R¹ est indépendamment, pour chaque cas,

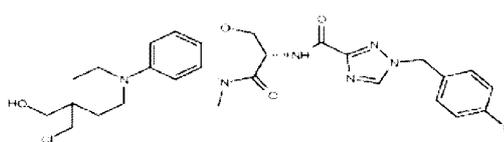




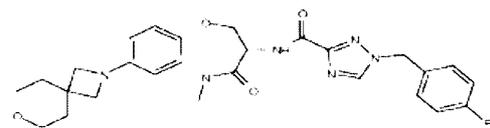
dans lequel chaque n' est indépendamment un nombre entier relatif variant de 0 à 4 et R^6 est indépendamment sélectionné parmi hydrogène, aliphatique, aromatique, ou hétéroaliphatique.

5

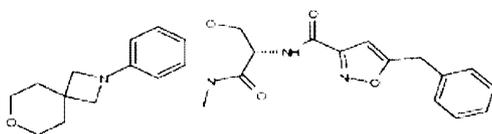
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le composé est sélectionné parmi



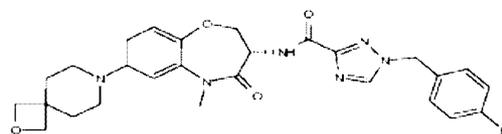
I-1 ;



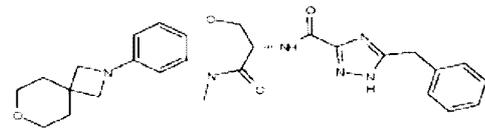
I-2 ;



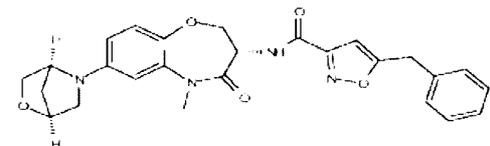
I-3 ;



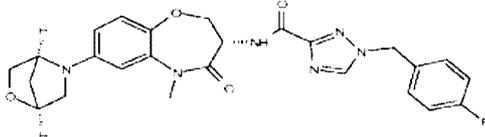
I-4 ;



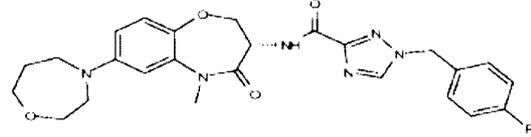
I-5 ;



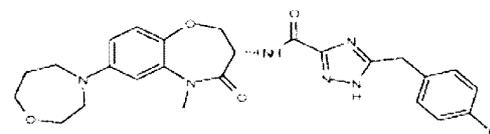
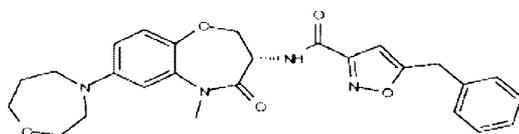
I-6 ;



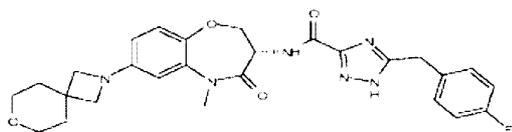
I-7 ;



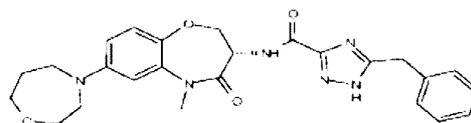
I-8 ;



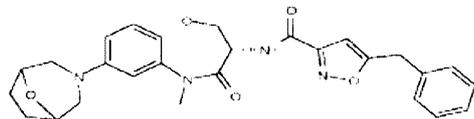
I-9 ;



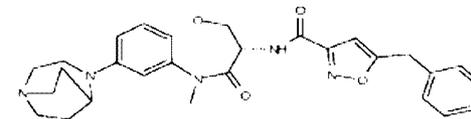
I-10 ;



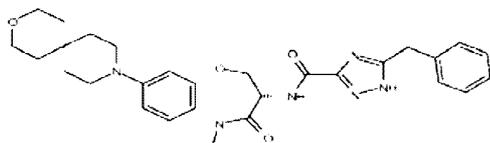
I-11 ;



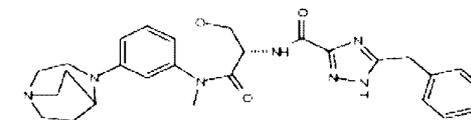
I-12 ;



I-13 ;



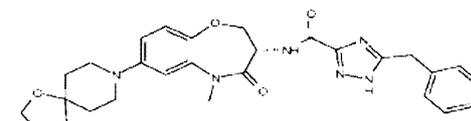
I-14 ;



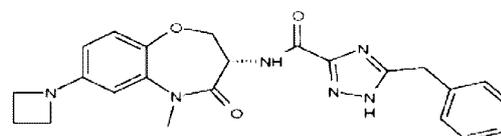
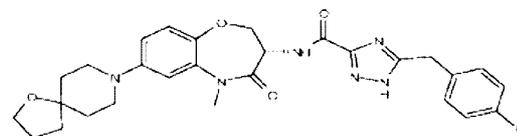
I-15 ;



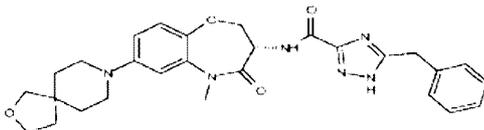
I-16 ;



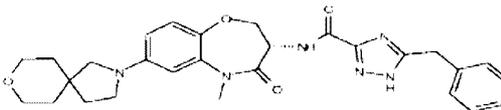
I-18 ;



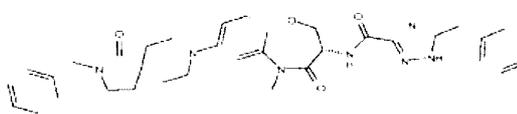
I-19 ;



I-20 ;



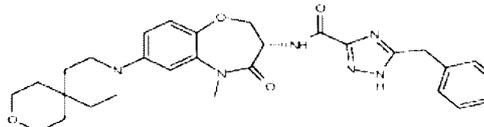
I-21 ;



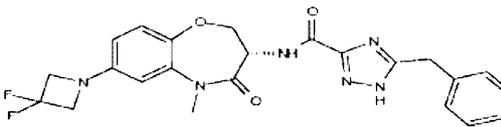
I-22 ;



I-23 ;



I-24 ;



I-25 ;



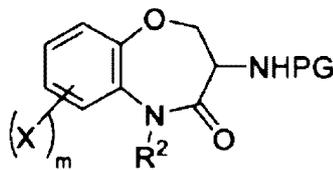
I-26 ; ou

le couplage d'un précurseur ayant une formule A avec un réactif contenant R^1 ayant une formule R^1-H , en combinant le précurseur et le réactif contenant R^1 avec un catalyseur de métal de transition, un composant ligand, et un solvant pour former un produit fonctionnalisé par R^1 ;

5 la déprotection d'un groupe amine du produit fonctionnalisé par R^1 pour fournir un composé amine ; et

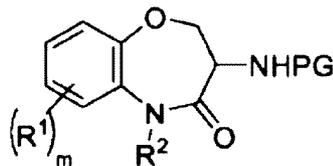
la formation d'une liaison amide entre le composé amine et un partenaire de couplage contenant un acide ;

dans lequel Formule A est



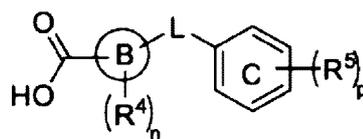
Formule A ;

le produit fonctionnalisé par R^1 a une structure satisfaisant à la formule B



Formule B ;

15 et le partenaire de couplage contenant un acide a une structure satisfaisant à la formule C



Formule C ;

et dans lequel X est un halogène ou un triflate ;

20 PG est un groupe protecteur amine ;

et chacun de l'anneau B, L, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m, n, et p sont tels que récités pour la revendication 1 ;

et optionnellement dans lequel la liaison amide est formée en couplant le composé amine et le partenaire de couplage contenant un acide en présence
25 d'anhydride propylphosphonique et de diisopropyléthylamine.