

(12) BREVET D'INVENTION

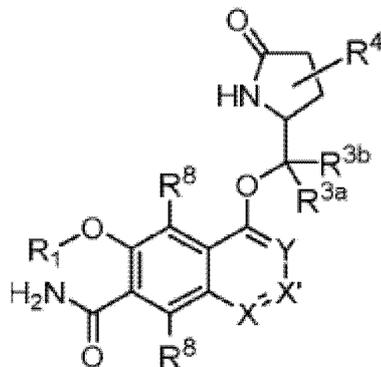
- (11) N° de publication : **MA 52856 B1**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/47; C07D 403/12;
A61K 31/472; A61K 31/4725;
A61K 31/517; A61P 11/06;
A61P 13/12; A61P 17/06;
A61P 19/02; A61P 29/00;
C07D 207/00; C07D 215/48;
C07D 217/00; C07D 239/00;
C07D 263/24; C07D 401/12;
A61K 31/4709**

-
- (21) N° Dépôt : **52856**
- (22) Date de Dépôt : **26.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **04.04.2014 US 201461975473 P**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **PATNY, Akshay ; HAN, Seungil ; SAIAH, Eddine ; ZAPF, Christoph Wolfgang ; STROHBACH, Joseph Walter ; TRZUPEK, John David ; WANG, Xiaolun ; HEPWORTH, David ; DEHNHARDT, Christoph Martin ; ANDERSON, David Randolph ; BUNNAGE, Mark Edward ; CURRAN, Kevin Joseph ; GAVRIN, Lori Krim ; GOLDBERG, Joel Adam ; HUANG, Horng-Chih ; LEE, Arthur ; LEE, Katherine Lin ; LOVERING, Frank Eldridge ; LOWE, Michael Dennis ; MATHIAS, John Paul ; PAPAIOANNOU, Nikolaos ; PIERCE, Betsy Susan ; VARGAS, Richard ; WRIGHT, Stephen Wayne**
- (74) Mandataire : **CABINET CHARDY-PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19157789.9**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS BICYCLIQUES HÉTÉROARYLE OU ARYLE FUSIONNÉS ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS IRAK4**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés, des tautomères et des sels pharmaceutiquement acceptables des composés, les composés ayant la structure de la formule, tel que défini dans le cahier des charges. Des compositions pharmaceutiques correspondantes, des procédés de traitement de maladies auto-immunes et inflammatoires

associées à la kinase associée au récepteur de l'interleukine-1 (IRAK), des procédés de synthèse et des intermédiaires sont également décrits

REVENDICATIONS

1. Composé de formule III,



III

5 dans lequel

X et X' sont chacun indépendamment CR⁸ ou N ; Y est indépendamment N ou CR^{8'} ; à condition qu'au moins l'un parmi X, X' ou Y ne soit pas N ;

10 R¹ est un alkyle en C₁ à C₆ ou un cycloalkyle en C₃ à C₆, où ledit alkyle ou cycloalkyle est facultativement substitué avec un deutérium, un halogène, OH, un cyano, un alkyle en C₁ à C₃, un cycloalkyle en C₃ à C₆, un alcoxy en C₁ à C₆ ou un alkylthiolye en C₁ à C₆ ;

15 R^{3a} et R^{3b} sont indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₃ ;

20 R⁴ pour chaque occurrence (une, deux, trois, quatre ou cinq) est indépendamment et facultativement un halogène, un alkyle en C₁ à C₆, un alcényle en C₂ à C₆, -OR⁵, un -(CR^{3a}R^{3b})_n- (cycloalkyle de 3 à 6 chaînons), un -(CR^{3a}R^{3b})_n- (hétérocycloalkyle de 4 à 6 chaînons) où lesdits alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle sont chacun facultativement et indépendamment substitués avec un à cinq substituants parmi un deutérium, un halogène, OH, CN, -C(O)(CH₂)_tCN ou un alcoxy en C₁ à C₆ ; -NR^{11a}R^{11b} ; deux R⁴
25 pris ensemble avec les carbones respectifs auxquels chacun est lié forment un cyclopropyle, un cyclobutyle ou un cyclopentyle, où ledit cyclopropyle, cyclobutyle ou

cyclopentyle est facultativement substitué avec un à trois substituants F, Cl, OH, méthyle, éthyle, propyle, fluoroalkyle en C₁ à C₃, difluoroalkyle en C₁ à C₃, trifluoroalkyle en C₁ à C₃, hydroxyalkyle en C₁ à C₃, méthoxy ou éthoxy ;

R⁵ est un hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₆, où ledit alkyle est facultativement substitué avec un fluoro ;

R⁸ est indépendamment un hydrogène, un halogène, un cyano, -NR^{11a}R^{11b}, un alkyle en C₁ à C₆, un hétéroaryle ou aryle de 5 à 6 chaînons, où ledit alkyle ou hétéroaryle ou aryle est facultativement substitué avec un, deux ou trois substituants halogène, -NR^{11a}R^{11b}, alkyle en C₁ à C₃, ou oxo ;

R^{8'} est un hydrogène, un deutérium, un halogène ou un cyano ;

R^{11a} et R^{11b} sont chacun indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C₁ à C₆, où ledit alkyle est facultativement substitué avec OH ;

n est indépendamment 0 ou 1 ; et

t est 1, 2 ou 3 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel Y est N ; X et X' sont CR⁸ ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et X' sont chacun CR⁸ et Y est CR^{8'} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel X et Y sont N et X' est CR⁸ ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

5. Composé selon la revendication 1, dans lequel X est N, X' est CR⁸ et Y est CR^{8'} ; ou un sel pharmaceutiquement

acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

6. Composé selon la revendication 1, 2, 3, 4 ou 5, dans lequel R^1 est un alkyle en C_1 à C_3 , où ledit alkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants deutérium, F, Cl ou alcoxy en C_1 à C_3 ; et R^{3a} et R^{3b} sont chacun indépendamment un hydrogène ou un méthyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou sel.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel R^4 pour chaque occurrence est indépendamment et facultativement F ; Cl ; OH ; ou un alkyle en C_1 à C_3 , facultativement substitué avec un à cinq substituants deutérium, Cl, F, OH, alkyle en C_1 à C_3 , ou alcoxy en C_1 à C_3 ; ou deux R^4 pris ensemble avec les carbones auxquels ils sont liés forment un cyclopropyle, un cyclobutyle ou un cyclopentyle, où ledit cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle est facultativement substitué avec un à trois substituants Cl, F, OH, méthyle, éthyle, propyle, fluoroalkyle en C_1 à C_3 , difluoroalkyle en C_1 à C_3 , trifluoroalkyle en C_1 à C_3 , hydroxyalkyle en C_1 à C_3 , méthoxy ou éthoxy ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou sel.

8. Composé selon la revendication 7, dans lequel R^1 est un méthyle, un éthyle, un propyle ou un isopropyle, dans lequel chacun desdits groupements R^1 est facultativement substitué avec un deutérium, un fluoro ou un méthoxy ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

9. Composé selon la revendication 8, dans lequel chaque R^4 est indépendamment et facultativement sélectionné parmi un fluoro, OH, un méthyle, un éthyle, un propyle, où ledit méthyle, éthyle ou propyle est facultativement substitué avec un, deux ou trois substituants fluoro, OH ou méthoxy ; ou deux R^4 pris ensemble avec les carbones auxquels ils sont liés forment un cyclopropyle, un

cyclobutyle ou un cyclopentyle, dans lequel ledit cyclopropyle, cyclobutyle ou cyclopentyle est facultativement substitué avec un à trois substituants Cl, F, OH, méthyle, fluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, éthyle, méthoxyméthyle, propyle, fluoroalkyle en C₁ à C₃, difluoroalkyle en C₁ à C₃, trifluoroalkyle en C₁ à C₃, hydroxyalkyle en C₁ à C₃, méthoxy ou éthoxy ; et

R⁸ est indépendamment un hydrogène, un halogène ou un alkyle en C₁ à C₆, où ledit alkyle est facultativement substitué avec un fluoro ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou dudit sel.

10. Composé selon la revendication 1 sélectionné parmi :

15 le 5-[[(2S)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-(propane-2-yloxy)naphtalène-2-carboxamide ;

le 1-[[(2S)-4,4-difluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

20 le 1-[[(2S,4S)-4-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S,4S)-4-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S,4S)-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

25 le 1-[[(2S)-4,4-difluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-pyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

30 le 1-[[(2S,3S,4R)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 3-méthoxy-5-[[(2S)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-naphtalène-2-carboxamide ;

35 le 1-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S, 3S)-4,4-difluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy) isoquinoléine-6-carboxamide ;

5 le 1-[[(2S, 3S, 4S)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy) isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S, 3S, 4R)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

10 le 1-[[(2S, 3S, 4S)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 5-[[(2S, 4S)-4-fluoro-4-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-méthoxynaphtalène-2-carboxamide ;

15 le 1-[[(2R, 3R, 4S)-3-éthyl-4-fluoro-3-hydroxy-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-[[(2S, 3S)-3-éthyl-4,4-difluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-(propane-2-yloxy) isoquinoléine-6-carboxamide ;

20 le 5-[[(2S, 4R)-4-fluoro-4-(hydroxyméthyl)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-méthoxynaphtalène-2-carboxamide ;

le 7-méthoxy-1-[[(2S, 3R)-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;

25 le 1-[[(2S, 4S)-4-fluoro-4-(fluorométhyl)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 3-méthoxy-5-[[(2S, 3R)-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]naphtalène-2-carboxamide ;

30 le 5-[[(2S, 3S, 4S)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-méthoxynaphtalène-2-carboxamide ;

le 8-fluoro-5-[[(2S, 3S, 4S)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-méthoxynaphtalène-2-carboxamide ;

35 le 5-[[(2S, 4R)-4-fluoro-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)pyrrolidine-2-yl]méthoxy]-3-méthoxynaphtalène-2-carboxamide ;

- le 1-[[(2S, 3S) -3-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-
7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R) -3-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-
7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- 5 le 4-[[(2S, 3S, 4S) -4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-
2-yl]méthoxy]-6-méthoxyquinoléine-7-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S) -3-éthényl-5-oxopyrrolidine-2-yl]-
méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 4S) -4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
10 yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 4S) -4-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 4-[[(2S, 4S) -4-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-6-méthoxyquinoléine-7-carboxamide ;
- 15 le 4-[[(2S, 4S) -4-fluoro-4-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-6-(propane-2-yloxy)quinoléine-7-carboxamide ;
- le 7-éthoxy-1-[[(2S, 3S, 4S) -4-fluoro-3-méthyl-5-oxo-
pyrrolidine-2-yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 7-éthoxy-1-[[(2S, 4S) -4-fluoro-4-(fluorométhyl)-5-
20 oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S) -3-cyclopropyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]-
méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 7-méthoxy-1-[[(2S, 3R) -5-oxo-3-propylpyrrolidine-2-
yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;
- 25 le 4-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-6-méthoxyquinoléine-7-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4R) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
30 yl]méthoxy]-7-[(trideutérium)méthoxy]isoquinoléine-6-
carboxamide ;
- le 4-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-
yl]méthoxy]-6-méthoxyquinazoline-7-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4R) -3-éthyl-4-méthoxy-5-oxopyrrolidine-
35 2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

- le 1-[[(2S, 3S, 4S) -3- (pentadeutérium) éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S) -3-éthyl-4, 4-difluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R, 4R) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R) -4, 4-difluoro-3- (méthoxyméthyl) -5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R, 4S) -4-fluoro-3- (méthoxyméthyl) -5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 7-méthoxy-1-[[(2S, 3S, 4R) -4-méthoxy-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R, 4R) -4-fluoro-3- (méthoxyméthyl) -5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4R) -3-éthyl-4-hydroxy-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S) -3- (2-fluoroéthyl) -5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7- (propane-2-yloxy) isoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 7-éthoxy-1-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]isoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-4-fluoro-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3S, 4S) -3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-8-fluoro-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R) -3-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-4-fluoro-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R) -3-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-8-fluoro-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;
- le 1-[[(2S, 3R) -3- (fluorométhyl) -5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-{[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(fluorométhyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

5 le 1-{[(2S,3S,4S)-3-cyclopropyl-4-fluoro-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-{[(2S,3S,4R)-3-cyclopropyl-4-fluoro-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

10 le 1-{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-(2-fluoroéthyl)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

15 le 4-(1-méthyl-1H-imidazole-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 4-(1,2-diméthyl-1H-imidazole-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

20 le 4-(2-méthyl-1H-imidazole-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-(propane-2-yloxy)isoquinoléine-6-carboxamide ;

le 1-{[(2S,3S,4S)-3-éthyl-4-fluoro-5-oxo(3,4-bis-deutérium)pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

25 le 4-{[(2S,3S,4S)-3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy}-6-méthoxyquinoléine-7-carboxamide ; et

le 1-{[(2S,3R,4R)-4-fluoro-3-(fluorométhyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide ;

30 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé ou un tautomère dudit composé ou sel.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation dans le traitement d'un mammifère, incluant un être humain, atteint d'une maladie ou d'une affection sélectionnée dans le groupe constitué des maladies auto-immunes ; des maladies inflammatoires ;

35

des affections auto-inflammatoires ; des affections de douleur ; respiratoire ; des affections des voies respiratoires et pulmonaires ; des troubles gastro-intestinaux (GI) ; des maladies allergiques ; des maladies infectieuses ; des affections liées aux traumatismes et aux lésions tissulaires ; des maladies fibrogènes ; des maladies causées par une suractivité des voies de l'IL1 ; des maladies ophtalmiques/oculaires ; des troubles articulaires, musculaires et osseux ; des maladies cutanées/dermatologiques ; des maladies rénales ; des maladies génétiques ; des maladies hématopoïétiques ; des maladies du foie ; des maladies buccales ; des maladies métaboliques, incluant un diabète (par exemple de type II) et ses complications ; des maladies prolifératives ; des affections cardiovasculaires ; des affections vasculaires ; des affections neuro-inflammatoires ; des affections neurodégénératives ; d'un cancer ; d'une septicémie ; d'une inflammation et lésion pulmonaire ; ou d'une hypertension pulmonaire.

12. Composé pour une utilisation selon la revendication 11, où la maladie ou l'affection est un lupus érythémateux disséminé (SLE), une néphrite lupique, une polyarthrite rhumatoïde, un psoriasis, une dermatite atopique, une goutte, un syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), une maladie rénale chronique ou une lésion rénale aiguë, une bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), un asthme ou un bronchospasme.

13. Composé pour une utilisation selon la revendication 12, où la maladie ou l'affection est un lupus érythémateux disséminé (SLE), une néphrite lupique, une polyarthrite rhumatoïde, un psoriasis ou une dermatite atopique.

14. Composé pour une utilisation selon la revendication 11, où la maladie ou l'affection est une hidradénite suppurée.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou dudit sel et un véhicule, diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

16. Combinaison pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition comprenant :

un premier composé, le premier composé étant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou dudit sel ;

un second composé, le second composé étant sélectionné dans le groupe constitué d'un corticoïde, de l'hydroxy-chloroquine, du cyclophosphamide, de l'azathioprine, du mycophénolate mofétil, du méthotrexate, d'un inhibiteur de la janus kinase, d'une statine, du calcipotriène, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un bloquant du récepteur de l'angiotensine ; et

un support, un excipient ou des diluants, pharmaceutiquement acceptables facultatifs.

17. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle le second composé est un inhibiteur de la janus kinase.

18. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 17, dans laquelle l'inhibiteur de la janus kinase est sélectionné parmi le ruxolitinib, le baricitinib, le tofacitinib, le decernotinib, le cerdulatinib, JTE-052, le péficitinib, GLPG-0634, INCB-47986, INCB-039110, PF-04965842, XL-019, ABT-494, R-348, GSK-2586184, AC-410, BMS-911543 et PF-06263276.

19. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 18, dans laquelle l'inhibiteur de la janus kinase est le tofacitinib.

20. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-[[(2S, 3S, 4S) -4-fluoro-3-(2-fluoroéthyl)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy]-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide, ou un

sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

21. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-{{(2S,3R)-3-éthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxy-isoquinoléine-6-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

22. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-{{(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

23. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-{{(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(fluorométhyl)-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

24. Composé selon la revendication 1 qui est le 4-{{(2S,3S,4S)-3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy}-6-méthoxyquinazoline-7-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

25. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-{{(2S,3S,4R)-3-éthyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidine-2-yl]-méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

26. Composé selon la revendication 1 qui est le 1-{{(2R,3R,4S)-3-éthyl-4-fluoro-3-hydroxy-5-oxopyrrolidine-2-yl]méthoxy}-7-méthoxyisoquinoléine-6-carboxamide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un tautomère dudit composé ou sel.

27. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou 20 ou 26, pour une utilisation comme médicament.