

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54223 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4196; A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00; A61K 31/444**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

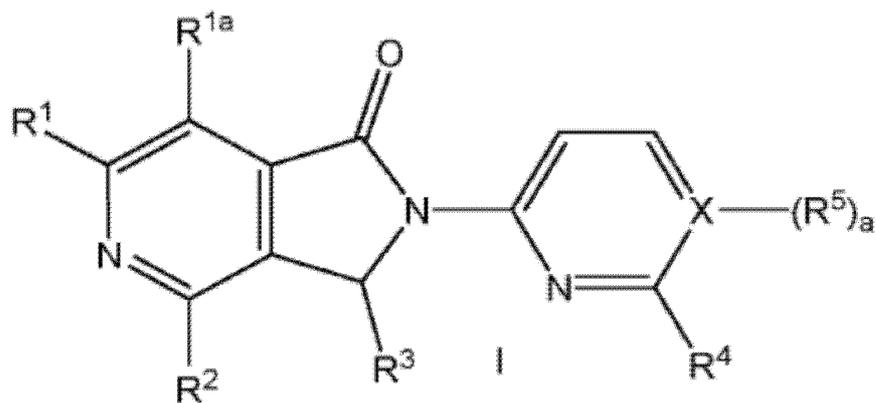
-
- (21) N° Dépôt : **54223**
- (22) Date de Dépôt : **12.11.2019**
- (30) Données de Priorité : **15.11.2018 US 201862767602 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2019/059702 12.11.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **AHMAD, Omar Khaled ; NAIR, Sajiv Krishnan ; KANIA, Robert Steven ; MCTIGUE, Michele Ann ; JALAIE, Mehran ; GALLEGO, Rebecca Anne ; JOHNSON, Ted William ; TUTTLE, Jamison Bryce ; ZHOU, Dahui ; DEL BEL, Matthew L. ; ZHOU, Ru ; HE, Mingying ; SCHMITT, Anne-Marie Dechert**
- (74) Mandataire : **CABINET CHARDY - PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19813943.8

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE 2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[3,4-C]PYRIDIN-1-ONE EN TANT QU'INHIBITEURS DE HPK1 POUR LE TRAITEMENT DU CANCER**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-one de formule générale (I) et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, utilisés en tant qu'inhibiteurs de kinase progénitrice hématopoïétique 1 (HPK1), R1, R1a, R2, R3, R4 et (R5)a étant tels que définis dans la description, des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et de des compositions pour le traitement d'une croissance cellulaire anormale, y compris le cancer. Un exemple particulier du composé est, par exemple, 4-[(méthylamino)méthyl]-6- [méthyl(propan-2-yl)amino]-2-[6-(4-propyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-one. La présente invention concerne la préparation de composés donnés à titre d'exemple ainsi que des données pharmacologiques de ceux-ci (par exemple des pages 82 à 211; exemples 1 à 188; tableaux 1 à 5).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I



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

R^1 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, un halo (C_1-C_6) alcoxy, $-N(R^6)(R^7)$,
 10 et un (C_3-C_6) cycloalkyle, dans lequel lesdits (C_1-C_6) alkyle, halo (C_1-C_6) alkyle, et (C_3-C_6) cycloalkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C_1-C_6) alkyle, et un (C_1-C_6) alcoxy ;

15 R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué

avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy, dans lequel lesdits (C₁-C₆)alkyle et halo(C₁-C₆)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C₁-C₆)alkyle, et un (C₁-C₆)alcoxy ;

R^{1a} est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et un halogène ;

15 R² est :

i) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, dans lequel m est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, 2, ou 3, et R⁸ et R⁹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R⁸ et R⁹ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy, dans lequel lesdits (C₁-C₆)alkyle et halo(C₁-C₆)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano et un (C₁-C₆)alcoxy ;

ii) un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, -N(R⁶)(R⁷), un cyano, et un hydroxy, dans

lequel R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle ;
ou

5 iii) un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy, dans lequel lesdits (C₁-C₆)alkyle et
10 halo(C₁-C₆)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, et un (C₁-C₆)alcoxy ;

R³ est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, un
15 halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy ;

X est un carbone ou un azote ;

R⁴ est un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) ou un hétéroaryle (de 5 à 10 chaînons), dans lequel lesdits hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) et hétéroaryle (de 5
20 à 10 chaînons) sont facultativement substitués avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un cyano, un oxo, un hydroxy, -N(R¹⁰)(R¹¹), un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, un halo(C₁-C₆)alcoxy, et un -(CH₂)_n(C₃-C₆)cycloalkyle, dans lequel
25 lesdits (C₁-C₆)alkyle et halo(C₁-C₆)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, et un (C₁-C₆)alcoxy, et dans lequel n est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans
30 lequel R¹⁰ et R¹¹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy ;

35 R⁵ est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, un

halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy ;
et

a est un nombre entier sélectionné parmi 0 ou 1, à condition que lorsque X est un azote, a soit 0.

5 2. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est -N(R⁶)(R⁷), et R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est
10 facultativement substitué avec 1 à 3 halogène.

3. Composé selon la revendication 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R⁶ et R⁷ sont chacun un méthyle.

4. Composé selon la revendication 1, ou un sel
15 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est -N(R⁶)(R⁷) et R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un
20 halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

5. Composé selon la revendication 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est un azétidinyle facultativement substitué avec un à trois
25 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

6. Composé selon la revendication 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹
30 est un pyrrolidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

7. Composé selon la revendication 1, ou un sel
35 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est un (C₃-C₆)cycloalkyle, dans lequel ledit (C₃-C₆)cyclo-

alkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, et un (C₁-C₆)alcoxy.

8. Composé selon la revendication 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel ledit (C₃-C₆)cycloalkyle est un cyclopropyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R³ est un hydrogène.

10 10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R⁴ est un hétéroaryle (de 5 à 6 chaînons) facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un cyano, un hydroxy, -N(R¹⁰)(R¹¹), un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, un halo(C₁-C₆)alcoxy, et un -(CH₂)_n(C₃-C₆)cycloalkyle, dans lequel n est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans lequel R¹⁰ et R¹¹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy.

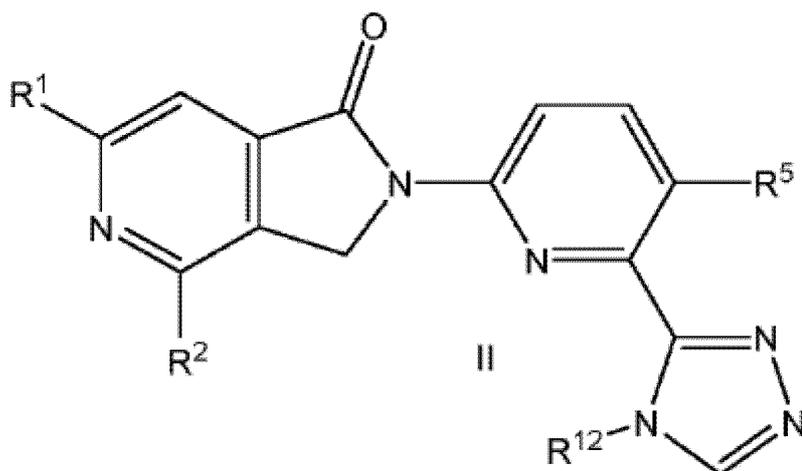
11. Composé selon la revendication 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel l'hétéroaryle (de 5 à 6 chaînons) est un 1,2,3-triazolyle, un 1,2,4-triazolyle ou un pyrazolyle.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel X est un carbone, a est 1 et R⁵ est un hydrogène ou un halogène.

13. Composé selon la revendication 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R⁵ est un halogène et l'halogène est un fluoro.

35 14. Composé selon la revendication 1 de formule II

6



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

5 R^1 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, un halo (C_1-C_6) alcoxy, $-N(R^6)(R^7)$, et un (C_3-C_6) cycloalkyle, dans lequel ledit (C_3-C_6) cycloalkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_6) alkyle, et un (C_1-C_6) alcoxy ;

10 R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R^6 et R^7 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy ;

R^2 est :

25 i) un $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, dans lequel m est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, 2, ou 3, et R^8 et R^9 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué avec 1 à

3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R^8 et R^9 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) qui est facultativement substitué avec
5 un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy ; ou

ii) un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle est facultativement substitué
10 avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy ;

R^5 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_6) alkyle, un
15 halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy ;
et

R^{12} est sélectionné dans le groupe consistant en un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, et un $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cycloalkyle, dans lequel n est un nombre entier égal à 0
20 ou 1.

15. Composé selon la revendication 14, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^1 est $-N(R^6)(R^7)$, et R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et
25 un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 halogènes.

16. Composé selon la revendication 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^6 et R^7 sont chacun un méthyle.

30 17. Composé selon la revendication 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel un parmi R^6 et R^7 est un hydrogène et l'autre est un méthyle.

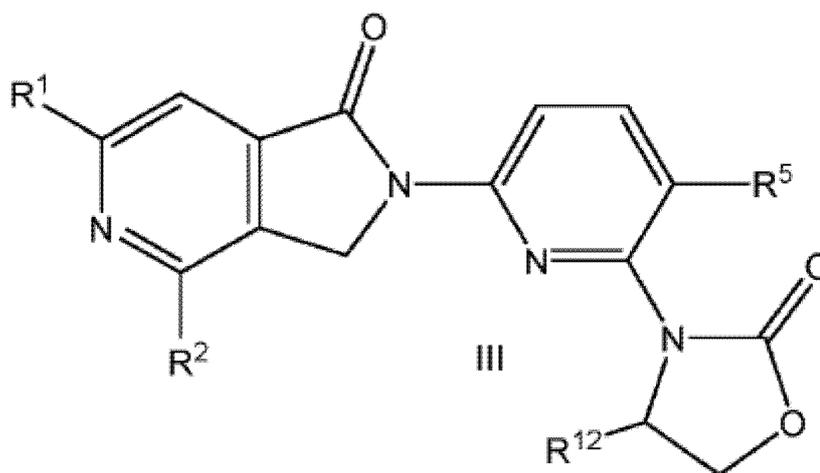
18. Composé selon la revendication 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel un
35 parmi R^6 et R^7 est un méthyle et l'autre est un éthyle.

19. Composé selon la revendication 14, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est -N(R⁶)(R⁷) et R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

20. Composé selon la revendication 19, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est un azétidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

21. Composé selon la revendication 19, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹ est un pyrrolidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy.

22. Composé selon la revendication 1 de formule III,



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

R¹ est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, un halo(C₁-C₆)alcoxy, -N(R⁶)(R⁷), et un (C₃-C₆)cycloalkyle, dans lequel ledit (C₃-C₆)cycloalkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, et un (C₁-C₆)alcoxy ;

R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy ;

R² est :

i) un -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), dans lequel m est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, 2, ou 3, et R⁸ et R⁹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R⁸ et R⁹ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy ; ou

ii) un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy ;

R^5 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy ; et

5 R^{12} est sélectionné dans le groupe consistant en un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, et un $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cycloalkyle, dans lequel n est un nombre entier égal à 0 ou 1.

10 23. Composé selon la revendication 22, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^1 est $-N(R^6)(R^7)$, et R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 halogènes.

15 24. Composé selon la revendication 22, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^1 est $-N(R^6)(R^7)$ et R^6 et R^7 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un
20 halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy.

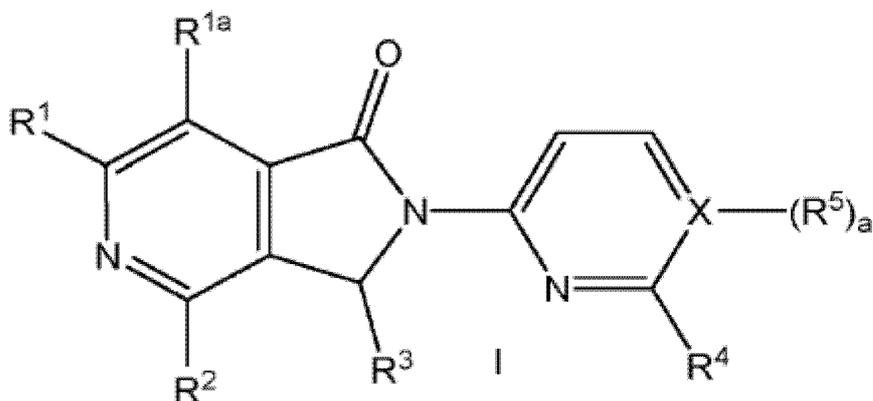
25 25. Composé selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^2 est $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, m est 1 et un parmi R^8 et R^9 est un hydrogène et l'autre est un méthyle.

30 26. Composé selon l'une quelconque des revendications 22 à 25, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^{12} est un (C_1-C_6) alkyle sélectionné dans le groupe consistant en un éthyle, un propyle, un isopropyle, un butyle, et un tert-butyle.

35 27. Composé selon l'une quelconque des revendications 22 à 25, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^{12} est un halo (C_1-C_6) alkyle sélectionné dans le groupe consistant en un fluorométhyle, un fluoroéthyle, un difluorométhyle, un

difluoroéthyle, un trifluorométhyle, un trifluorobutanyle, et un trifluoropentanyle.

28. Composé de formule I selon la revendication 1,



5

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

R^1 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, un halo (C_1-C_6) alcoxy, $-N(R^6)(R^7)$, et un (C_3-C_6) cycloalkyle, dans lequel lesdits (C_1-C_6) alkyle, halo (C_1-C_6) alkyle, et (C_3-C_6) cycloalkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C_1-C_6) alkyle, et un (C_1-C_6) alcoxy ;

R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_6) alkyle, dans lequel ledit (C_1-C_6) alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C_1-C_6) alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R^6 et R^7 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C_1-C_6) alkyle, un halo (C_1-C_6) alkyle, un (C_1-C_6) alcoxy, et un halo (C_1-C_6) alcoxy, dans lequel lesdits (C_1-C_6) alkyle et halo (C_1-C_6) alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le

25

groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C₁-C₆)alkyle, et un (C₁-C₆)alcoxy ;

R^{1a} est H ;

R² est CH₂N(R⁸)(R⁹), dans lequel R⁸ et R⁹ sont
5 sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant
en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-
C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à
3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un
halogène, un (C₁-C₆)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R⁸ et
10 R⁹ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés
forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) qui est
facultativement substitué avec un à trois substituants
sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un
hydroxy, un (C₁-C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-
15 C₆)alcoxy, et un halo(C₁-C₆)alcoxy, dans lequel lesdits (C₁-
C₆)alkyle et halo(C₁-C₆)alkyle sont facultativement
substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le
groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, et
un (C₁-C₆)alcoxy ; et

20 R³ est H ;

X est un carbone ;

R⁵ est un hydrogène ;

a est 1 ; et

R⁴ est un hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) ou un
25 hétéroaryle (de 5 à 10 chaînons), dans lequel lesdits
hétérocycloalkyle (de 4 à 6 chaînons) et hétéroaryle (de 5
à 10 chaînons) sont facultativement substitués avec 1 à
3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un
halogène, un cyano, un oxo, un hydroxy, -N(R¹⁰)(R¹¹), un (C₁-
30 C₆)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, un (C₁-C₆)alcoxy, un halo(C₁-
C₆)alcoxy, et un -(CH₂)_n(C₃-C₆)cycloalkyle, dans lequel
lesdits (C₁-C₆)alkyle et halo(C₁-C₆)alkyle sont
facultativement substitués avec un à trois substituants
sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un
35 hydroxy, un cyano, et un (C₁-C₆)alcoxy, et dans lequel n est
un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans

lequel R¹⁰ et R¹¹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₆)alkyle, dans lequel ledit (C₁-C₆)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy.

29. Composé selon la revendication 28, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

R¹ est sélectionné dans le groupe consistant en un (C₁-C₄)alkyle, CF₃, -N(R⁶)(R⁷), et un (C₃-C₄)cycloalkyle, dans lequel ledit (C₃-C₄)cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH₃ ;

R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₃)alkyle, ou

R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 5 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à deux substituants CH₃ ;

R² est CH₂N(R⁸)(R⁹), dans lequel R⁸ est un hydrogène et R⁹ est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et CH₃ ; et

R⁴ est un hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) ou un hétéroaryle (à 5 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) est un 1,3-oxazolidin-3-yle et ledit hétéroaryle (à 5 chaînons) est un 1*H*-pyrazolyle ou triazolyle, chacun facultativement substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un oxo, un (C₁-C₅)alkyle, un halo(C₁-C₅)alkyle, et un -CH₂-cyclopropyle.

30. Composé selon la revendication 28, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

R¹ est sélectionné dans le groupe consistant en un (C₁-C₄)alkyle, CF₃, -N(R⁶)(R⁷), et un (C₃-C₄)cycloalkyle, dans lequel ledit (C₃-C₄)cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH₃ ;

R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₃)alkyle, ou

R^6 et R^7 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 5 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à deux substituants CH_3 ;

5 R^2 est $CH_2N(R^8)(R^9)$, dans lequel R^8 est un hydrogène et R^9 est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et CH_3 ; et

R^4 est un hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) ou un hétéroaryle (à 5 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) est un 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yle, facultativement substitué avec 1 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 , et ledit hétéroaryle (à 5 chaînons) est un 1*H*-pyrazolyle ou un triazolyle, facultativement substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un (C_1-C_5) alkyle, un halo (C_1-C_5) alkyle, et un $-CH_2$ -cyclopropyle.

31. Composé selon la revendication 28, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

20 R^1 est sélectionné dans le groupe consistant en $-N(R^6)(R^7)$ et un (C_3-C_4) cycloalkyle, dans lequel ledit (C_3-C_4) cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH_3 ;

R^6 et R^7 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C_1-C_3) alkyle, ou

25 R^6 et R^7 pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 5 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à deux substituants sélectionnés dans le groupe consistant en CH_3 , ou un halo (C_1) alkyle) ;

30 R^2 est $-CH_2N(R^8)(R^9)$, dans lequel R^8 et R^9 sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et CH_3 ; et

35 R^4 est un hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) ou un hétéroaryle (à 5 chaînons), dans lequel ledit hétérocycloalkyle (à 5 chaînons) est un 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yle, facultativement substitué avec 1 substituant sélectionné dans le groupe consistant en CH_3 , CHF_2- , et CH_2F ,

et ledit hétéroaryle (à 5 chaînons) est un imidazolyle, un 1*H*-pyrazolyle, un thiadiazolyle, ou un triazolyle, facultativement substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en un (C₁-C₅)alkyle, un halo(C₁-C₆)alkyle, et un -(C₄-C₅)cycloalkyle, dans lequel ledit (C₁-C₅)alkyle est facultativement substitué avec un hydroxy.

32. Composé selon la revendication 28, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

10 R¹ est -N(R⁶)(R⁷) ;

R⁶ et R⁷ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C₁-C₃)alkyle, ou

R⁶ et R⁷ pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un pyrrolidin-1-yle, facultativement substitué avec 1 à 2 CH₃ ;

15 R² est -CH₂N(R⁸)(R⁹), dans lequel R⁸ et R⁹ sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et CH₃ ; et

R⁴ est un triazol-3-yle, substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en CH₃-, CH₃-CH₂-, et CH₃-CH₂-CH₂-.

33. Composé selon la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le composé est sélectionné dans le groupe consistant en

25 la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[méthyl(propan-2-yl)amino]-2-[6-(4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one ;

la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-2-[6-(4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one ;

30 la 4-[(méthylamino)méthyl]-2-[6-(5-méthyl-4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-6-[(2*R*)-2-méthylpyrrolidin-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one ;

35 la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[méthyl(propan-2-yl)amino]-2-[6-(5-méthyl-4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-

pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one ;
et

la 4-(aminométhyl)-2-[6-(4-éthyl-5-méthyl-4*H*-1,2,4-
triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-6-[(2*S*)-2-méthylpyrrolidin-1-
5 yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one.

34. Composé selon la revendication 33, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le
composé est la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[méthyl(propan-2-
yl)amino]-2-[6-(4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-
10 yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one.

35. Composé selon la revendication 33, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le
composé est la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[(2*R*)-2-méthyl-
pyrrolidin-1-yl]-2-[6-(4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-
15 pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one.

36. Composé selon la revendication 33, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le
composé est la 4-[(méthylamino)méthyl]-2-[6-(5-méthyl-4-
propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-6-[(2*R*)-2-
20 méthylpyrrolidin-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]-
pyridin-1-one.

37. Composé selon la revendication 33, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le
composé est la 4-[(méthylamino)méthyl]-6-[méthyl(propan-2-
25 yl)amino]-2-[6-(5-méthyl-4-propyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-
pyridin-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one.

38. Composé selon la revendication 33, ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le
composé est la 4-(aminométhyl)-2-[6-(4-éthyl-5-méthyl-4*H*-
30 1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl]-6-[(2*S*)-2-méthyl-
pyrrolidin-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-1-one.

39. Composition pharmaceutique comprenant un composé
selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, ou un sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un support ou
35 excipient pharmaceutiquement acceptable.

40. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation comme médicament.

5 41. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement d'une croissance cellulaire anormale chez un mammifère.

10 42. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation selon la revendication 41, dans lequel la croissance cellulaire anormale est un cancer.

43. Combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et d'un agent thérapeutique anticancéreux ou agent palliatif supplémentaire.