

## (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

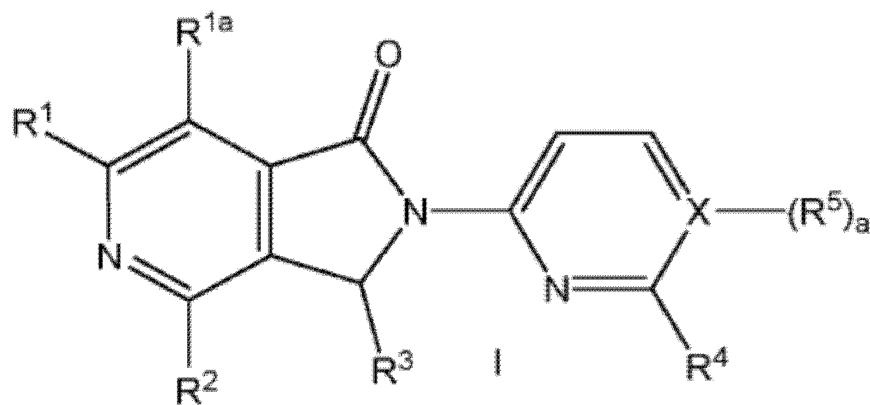
---

(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<sup>1</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un  
hydrogène, un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>),  
10 et un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, dans lequel lesdits (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,  
halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle sont facultativement  
substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le  
groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

15           R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans  
le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,  
dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué

avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, dans lequel lesdits (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

R<sup>1a</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et un halogène ;

15 R<sup>2</sup> 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 R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, dans lequel lesdits (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont facultativement substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

ii) un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), un cyano, et un hydroxy, dans

lequel  $R^6$  et  $R^7$  sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;  
ou

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

$R^3$  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 $(C_1-C_6)alcoxy$  ;

X est un carbone ou un azote ;

$R^4$  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,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , un  $(C_1-C_6)$   
 $alkyle$ , un halo $(C_1-C_6)alkyle$ , un  $(C_1-C_6)alcoxy$ , un halo $(C_1-C_6)$   
 $alcoxy$ , et un  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)cycloalkyle$ , dans lequel  
25 lesdits  $(C_1-C_6)alkyle$  et halo $(C_1-C_6)alkyle$  sont  
facultativement substitués avec un à trois substituants  
sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un  
hydroxy, un cyano, et un  $(C_1-C_6)alcoxy$ , et dans lequel n est  
un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans  
30 lequel  $R^{10}$  et  $R^{11}$  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 ;

35  $R^5$  est sélectionné dans le groupe consistant en un  
hydrogène, un halogène, un hydroxy, un  $(C_1-C_6)alkyle$ , un

halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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 R<sup>1</sup> est -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), et R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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 R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont chacun un méthyle.

4. Composé selon la revendication 1, ou un sel  
15 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) et R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

5. Composé selon la revendication 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est un azétidinyle facultativement substitué avec un à trois  
25 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

6. Composé selon la revendication 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup>  
30 est un pyrrolidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

7. Composé selon la revendication 1, ou un sel  
35 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cyclo-

alkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

8. Composé selon la revendication 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle est un cyclopropyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>3</sup> est un hydrogène.

10 10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>4</sup> 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(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, dans lequel n est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans lequel R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy.

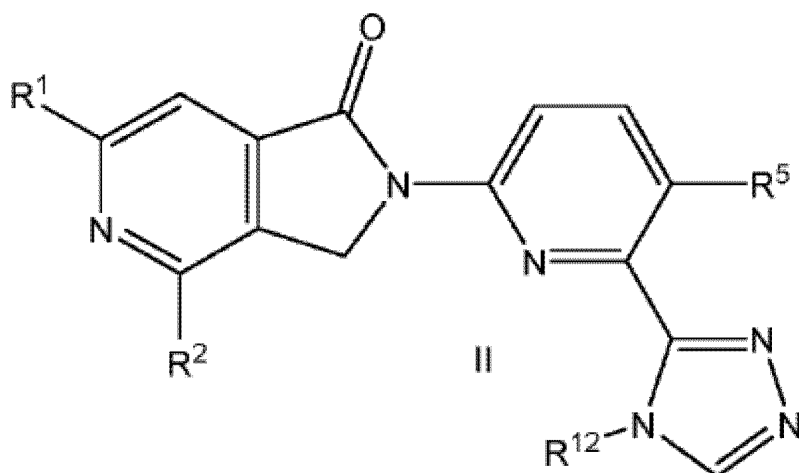
11. Composé selon la revendication 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel l'hétéroaryle (de 5 à 6 chaînons) est un 1,2,3-triazolyle, un 1,2,4-triazolyle ou un pyrazolyle.

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 R<sup>5</sup> est un hydrogène ou un halogène.

13. Composé selon la revendication 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>5</sup> 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 ;

15  $R^2$  est :

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

20

25

3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

R<sup>5</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un  
15 halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;  
et

R<sup>12</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)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<sup>1</sup> est -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), et R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et  
25 un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont chacun un méthyle.

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

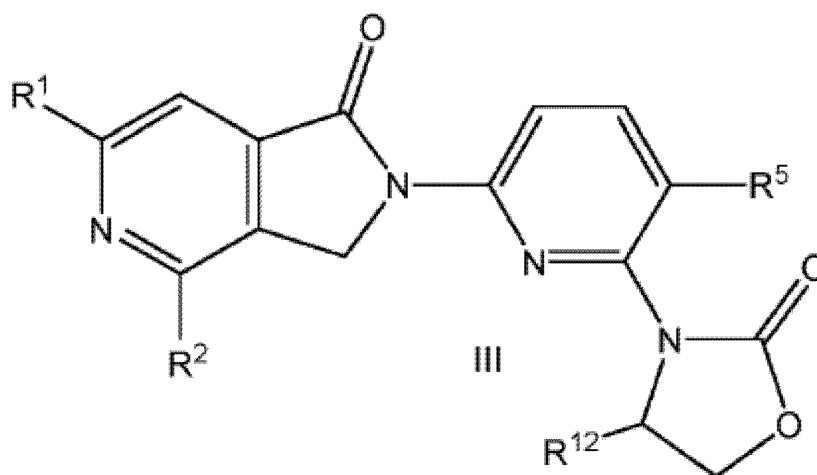


19. Composé selon la revendication 14, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) et R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un hétérocycloalkyle (de 4 à 8 chaînons) qui est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

20. Composé selon la revendication 19, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est un azétidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

21. Composé selon la revendication 19, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R<sup>1</sup> est un pyrrolidinyle facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

22. Composé selon la revendication 1 de formule III,



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

R<sup>1</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène, un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), et un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle est facultativement substitué avec un à trois substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

R<sup>2</sup> est :

i) un -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel m est un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, 2, ou 3, et R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène et un hydroxy, ou R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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.

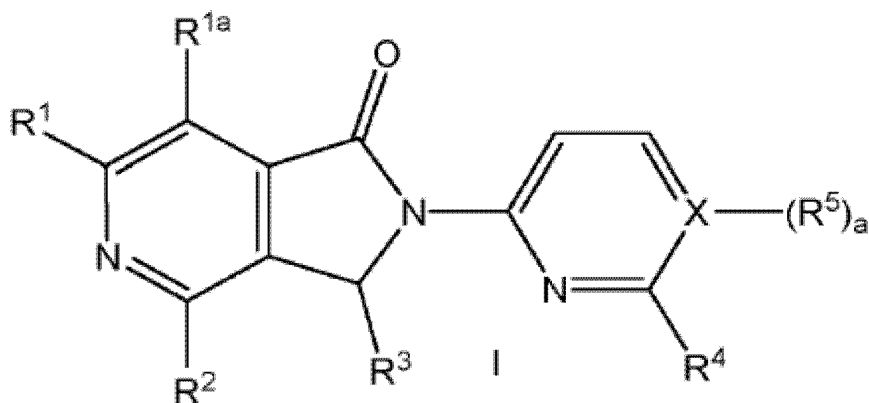
25 25. Composé selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel  $R^2$  est  $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$ ,  $m$  est 1 et un parmi  $R^8$  et  $R^9$  est un hydrogène et l'autre est un méthyle.

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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ;

R<sup>1a</sup> est H ;

R<sup>2</sup> est CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont  
5 sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant  
en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle est facultativement substitué avec 1 à  
3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un  
halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un cyano, et un hydroxy, ou R<sup>8</sup> et  
10 R<sup>9</sup> 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)alcoxy, et un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, dans lequel lesdits (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle et halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont facultativement  
substitués avec un à trois substituants sélectionnés dans le  
groupe consistant en un halogène, un hydroxy, un cyano, et  
un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; et

20 R<sup>3</sup> est H ;

X est un carbone ;

R<sup>5</sup> est un hydrogène ;

a est 1 ; et

R<sup>4</sup> 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(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), un (C<sub>1</sub>-  
30 C<sub>6</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un halo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alcoxy, et un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, dans lequel  
lesdits (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont  
facultativement substitués avec un à trois substituants  
sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, un  
35 hydroxy, un cyano, et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, et dans lequel n est  
un nombre entier sélectionné parmi 0, 1, ou 2 ; et dans

lequel R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)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 :

R<sup>1</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), et un (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH<sub>3</sub> ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, ou

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>3</sub> ;

R<sup>2</sup> est CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel R<sup>8</sup> est un hydrogène et R<sup>9</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et CH<sub>3</sub> ; et

R<sup>4</sup> 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 1H-pyrazolyle ou triazolyle, chacun facultativement substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un oxo, un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, et un -CH<sub>2</sub>-cyclopropyle.

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

R<sup>1</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), et un (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH<sub>3</sub> ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, ou

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>3</sub> ;

5 R<sup>2</sup> est CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel R<sup>8</sup> est un hydrogène et R<sup>9</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en un hydrogène et CH<sub>3</sub> ; et

R<sup>4</sup> 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<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, ou CF<sub>3</sub>, et ledit hétéroaryle (à 5 chaînons) est un 1H-pyrazolyle ou un triazolyle, facultativement substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, et un -CH<sub>2</sub>-cyclopropyle.

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

20 R<sup>1</sup> est sélectionné dans le groupe consistant en -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) et un (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)cycloalkyle est facultativement substitué avec un CH<sub>3</sub> ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, ou

25 R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> 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<sub>3</sub>, ou un halo(C<sub>1</sub>)alkyle) ;

30 R<sup>2</sup> est -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et CH<sub>3</sub> ; et

R<sup>4</sup> 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<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>-, et CH<sub>2</sub>F,

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 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, et un -(C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)cycloalkyle, dans lequel ledit (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle est facultativement substitué avec un hydroxy.

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

10 R<sup>1</sup> est -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, ou

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> pris conjointement avec l'azote auquel ils sont liés forment un pyrrolidin-1-yle, facultativement substitué avec 1 à 2 CH<sub>3</sub> ;

15 R<sup>2</sup> est -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), dans lequel R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont sélectionnés chacun indépendamment dans le groupe consistant en un hydrogène et CH<sub>3</sub> ; et

R<sup>4</sup> est un triazol-3-yle, substitué avec 1 à 2 substituants sélectionnés indépendamment dans le groupe consistant en CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, et CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

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.