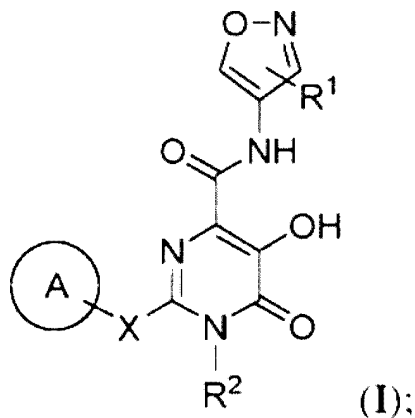


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54386 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/513; A61K 31/551;
C07D 413/14; C07D 413/12;
A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **54386**
- (22) Date de Dépôt : **06.12.2019**
- (30) Données de Priorité : **06.12.2018 US 201862776031 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/064825 06.12.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Constellation Pharmaceuticals, Inc., 470 Atlantic Avenue, Suite 1401 Boston, MA 02210 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GEHLING, Victor, S. ; KHANNA, Avinash ; GARDBERG, Anna ; LEVELL, Julian, R. ; WILSON, Jonathan, E. ; TAVERAS, Kennedy**
- (73) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP19828476.2
-
- (54) Titre : **MODULATEURS DE TREX1**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) : ainsi que des sels et des compositions pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, qui sont utiles pour le traitement d'une variété d'états pathologiques associés à TREX1.

Revendications

1. Composé ayant la Formule **I** :



5

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

10 R^1 représente un hydrogène ; un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons, $-OR^f$, $-SR^f$ ou $-NR^gR^f$;

R^2 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 ou un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons ;
 X représente une liaison, NR^i , O, S ou un alkylène en C_1-C_4 ,
 15 ledit alkylène en C_1-C_4 étant éventuellement substitué par 1 à 2 groupes choisis parmi R^d ;

R^3 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , $-C(O)R^d$ ou $-C(S)R^d$;

20 R^4 représente un halogéno, un alkyle en C_1-C_4 , un phényle, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(S)OR^a$, $-C(O)R^b$, $-NHC(O)NHR^g$, $-NHC(S)NHR^g$, $-NHS(O)_2NHR^g$, $-C(S)R^e$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(S)OR^d$, $-C(O)NHR^e$, $-C(S)NHR^e$, $-NHC(O)R^d$, $-NHC(S)R^d$, $-OR^e$, $-SR^e$, $-O(\text{alkyle en } C_1-C_4)OR^e$ ou $-NR^gR^f$, où chaque phényle pour R^4 est éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes
 25 choisis parmi un halogéno, un alkyle en C_1-C_4 , un

halogénoalkyle en C_1-C_4 , un alcoxy en C_1-C_4 et un halogénoalcoxy en C_1-C_4 ;

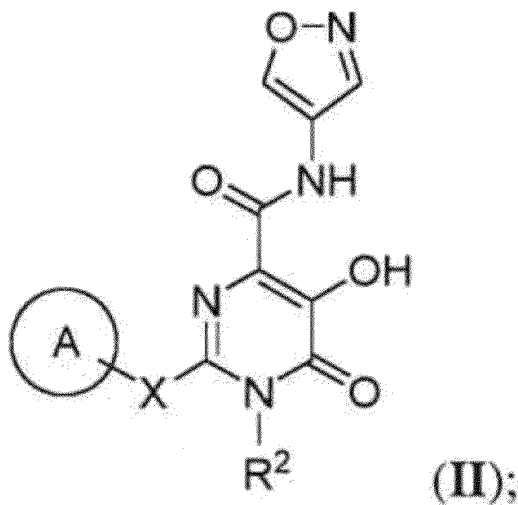
le cycle A représente un phényle, un hétéroaryle à 5 à 6 chaînons, un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons ou un cycloalkyle à 3 à 7 chaînons, dont chacun est éventuellement et indépendamment substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^5 ;

R^5 représente un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un halogénoalcoxy en C_1-C_4 , un halogéno, un phényle, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(S)OR^a$, $-C(O)R^b$, $-NHC(O)NHR^g$, $-NHC(S)NHR^g$, $-NHS(O)_2NHR^g$, $-C(S)R^b$, $S(O)_2R^c$, $S(O)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(S)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-C(S)NHR^e$, $-NHC(O)R^d$, $-NHC(S)R^d$, $-OR^e$, $-SR^e$, $-O(\text{alkyle en } C_1-C_4)OR^e$ ou $-NR^eR^f$, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, ledit phényle pour R^5 étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g , ledit alkyle en C_1-C_4 pour R^5 étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi OR^h , $-NR^jR^k$, un phényle et un hétéroaryle à 5 à 6 chaînons, lesdits hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons et hétéroaryle à 4 à 6 chaînons étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^m , et lesdits phényle et hétéroaryle à 5 à 6 chaînons des substituants éventuels listés pour alkyle en C_1-C_4 dans R^5 étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g ;

R^g , R^h , R^j , R^k et R^m représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogéno, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un alcoxy en C_1-C_4 , un halogénoalcoxy en C_1-C_4 , un phényle, un $-(\text{alkyle en } C_1-C_4)\text{phényle}$, un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, et ledit hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons pour R^g , R^h , R^j et R^k étant en outre éventuellement substitué par $=O$, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e et R^f représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogéno, un alkyle en C_1-C_4 , un

halogénoalkyle en C₁-C₄, un alcoxy en C₁-C₄, un halogénoalcoxy en C₁-C₄, un phényle, un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, i) ledit alkyle en C₁-C₄ pour R^a, R^b, R^c, R^d, R^e et R^f étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi un phényle, -OR^h, -NR^jR^k ; ii) lesdits phényle, hétéroaryle à 4 à 6 chaînons et hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons pour R^a, R^b, R^c, R^d, R^e et R^f étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g, et iii) ledit hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons pour R^a, R^b, R^c, R^d, R^e et R^f étant en outre éventuellement substitué par =O.

2. Composé selon la revendication 1, le composé ayant la Formule **II** :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R² représente un alkyle en C₁-C₄.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le cycle A représente un phényle, un pyridyle, un pyrazolyle, un cyclopropyle, un cyclobutyle, un azétidinyle ou un pipéridinyle, dont chacun est éventuellement et indépendamment substitué par un ou deux R⁵.

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le cycle A représente un triazolyle, un pyrrolidinyle, un diazépanyle ou un pipérazinyle, dont chacun est éventuellement et indépendamment substitué par un ou deux R⁵.

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R⁵ représente un alkyle en C₁-C₄, un halogénoalkyle en C₁-C₄, un halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogéno, un phényle, -NHC(O)OR^a, -C(O)R^b, S(O)₂R^c, S(O)R^c, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -NHC(O)R^d, -OR^e, -O(alkyle en C₁-C₄)OR^e, -NR^eR^f, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, ledit phényle pour R⁵ étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g, ledit alkyle en C₁-C₄ pour R⁵ étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi -OR^h, -NR^jR^k, un phényle et un hétéroaryle à 5 à 6 chaînons, lesdits hétéroaryle à 4 à 6 chaînons et hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^m, et lesdits phényle et hétéroaryle à 5 à 6 chaînons des substituants éventuels listés pour alkyle en C₁-C₄ dans R⁵ étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g ;
R^a représente un alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un phényle ;

- R^b représente un alkyle en C_1-C_4 , un phényle, un hétéroaryle à 5 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, ledit alkyle en C_1-C_4 étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi un phényle, $-OR^h$ et $-NR^jR^k$,
5 lesdits phényle, hétéroaryle à 5 à 6 chaînons et hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi R^g , et ledit hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons étant en outre éventuellement substitué par $=O$;
- 10 chaque R^c représente indépendamment un phényle ou un alkyle en C_1-C_4 ;
chaque R^d représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
chaque R^e représente indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 éventuellement substitué par OR^h ;
- 15 chaque R^f représente indépendamment un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phényle, un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 5 à 6 chaînons, lesdits phényle, cycloalkyle à 3 à 4 chaînons, hétéroaryle à 4 à 6 chaînons et hétérocyclyle à 5 à 6
20 chaînons étant chacun éventuellement et indépendamment substitués par R^g ;
chaque R^g représente indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un alcoxy en C_1-C_4 , un halogénoalcoxy en C_1-C_4 ou un halogéno ;
- 25 chaque R^h représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un $-(\text{alkyle en } C_1-C_4)\text{phényle}$;
chaque R^j représente indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
chaque R^k représente indépendamment un hydrogène, un alkyle
30 en C_1-C_4 ou un cycloalkyle à 3 à 4 chaînons ; et
chaque R^m représente un alkyle en C_1-C_4 .

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^5
35 représente un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 ,

- un halogéno, un phényle, $-NHC(O)OR^a$, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^c$,
 $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NHC(O)R^d$, $-O(\text{alkyle en } C_1-C_4)OR^e$,
5 $-NR^eR^f$, un hétéroaryle à 4 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle
à 5 à 6 chaînons, ledit alkyle en C_1-C_4 pour R^5 étant
éventuellement substitué par $-OR^h$, un phényle ou un
hétéroaryle à 5 à 6 chaînons, lesdits hétéroaryle à 4 à 6
chaînons et hétérocyclyle à 5 à 6 chaînons étant chacun
éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2
groupes choisis parmi R^m , et lesdits phényle et hétéroaryle
10 à 5 à 6 chaînons des substituants éventuels listés pour
alkyle en C_1-C_4 dans R^5 sont chacun éventuellement et
indépendamment substitués par 1 ou 2 groupes choisis parmi
 R^g .
- 15 8. Composé selon l'une des revendications 1 à 7 ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel
chaque R^f représente indépendamment un hydrogène, un alkyle
en C_1-C_4 , un phényle, un pyrazolyle, un pyridinyle, un
tétrahydropyranyle, un pipéridinyle, lesdits phényle,
20 pyrazolyle, pyridinyle, tétrahydropyranyle et pipéridinyle
étant chacun éventuellement et indépendamment substitués
par un alkyle en C_1-C_4 ; et chaque R^g représente
indépendamment un alkyle en C_1-C_4 , un alcoxy en C_1-C_4 ou un
halogéno.
- 25 9. Composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^b
représente un alkyle en C_1-C_4 , un phényle, un hétéroaryle à
5 à 6 chaînons ou un hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons, lesdits
phényle et hétéroaryle à 5 à 6 chaînons pour R^b étant chacun
30 éventuellement et indépendamment substitués par 1 ou 2
groupes choisis parmi un halogéno et un alcoxy en C_1-C_4 ,
ledit hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons pour R^b étant
éventuellement substitué par $=O$, et ledit alkyle en C_1-C_4

pour R^b étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes choisis parmi un phényle, $-OR^h$ et NR^jR^k .

5 10. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel chaque R^k représente indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 .

10 11. Composé selon l'une des revendications 1 à 10 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel X représente un alkylène en C_1-C_4 non substitué.

15 12. Composé selon l'une des revendications 1 à 11 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^4 représente un phényle ou $-NHC(O)OR^a$.

20 13. Composé selon l'une des revendications 1 à 12 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel X représente une liaison ou CH_2 .

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

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