

(12) BREVET D'INVENTION

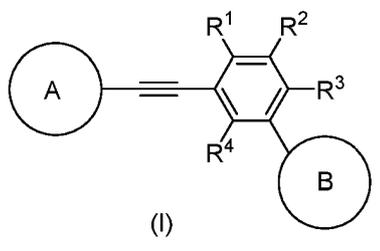
- (11) N° de publication : **MA 56038 B1**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4709; A61K 31/5025; A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 513/04; C07D 403/10; C07D 413/10; C07D 417/10; C07D 487/04; C07D 401/10**

-
- (21) N° Dépôt : **56038**
- (22) Date de Dépôt : **29.05.2020**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2019 US 201962855144 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2020/065024 29.05.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **LEBSACK, Alec D. ; KREUTTER, Kevin D. ; CHAI, Wenying ; KRAWCZUK, Paul J. ; HERRMANN, Aaron T. ; BARBAY, J. Kent ; ECCLES, Wendy ; HACK, Michael D. ; JONES, William M. ; PIPPEL, Daniel J. ; ROVIRA, Alexander R. ; WOLIN, Ronald L.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :20733688.4

-
- (54) Titre : **INHIBITEURS À PETITE MOLÉCULE DE KINASE INDUISANT NF-KB**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés agissant en tant qu'inhibiteurs de NIK, des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, et des procédés d'utilisation de ces derniers. Ces composés et compositions pharmaceutiques sont destinés pour être utilisés dans la prévention ou le traitement de maladies telles que le cancer (notamment des malignités à lymphocytes B, y compris les leucémies, les lymphomes et le myélome), des troubles inflammatoires, des troubles auto-immuns, des troubles immunodermatologiques tels que la pustulose palmoplantaire et la hidradénite suppurativa, ainsi que des troubles métaboliques tels que l'obésité et le diabète.

Revendications

1. Composé de formule (I) ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant



5

R¹ étant H ou -CH₃ ;

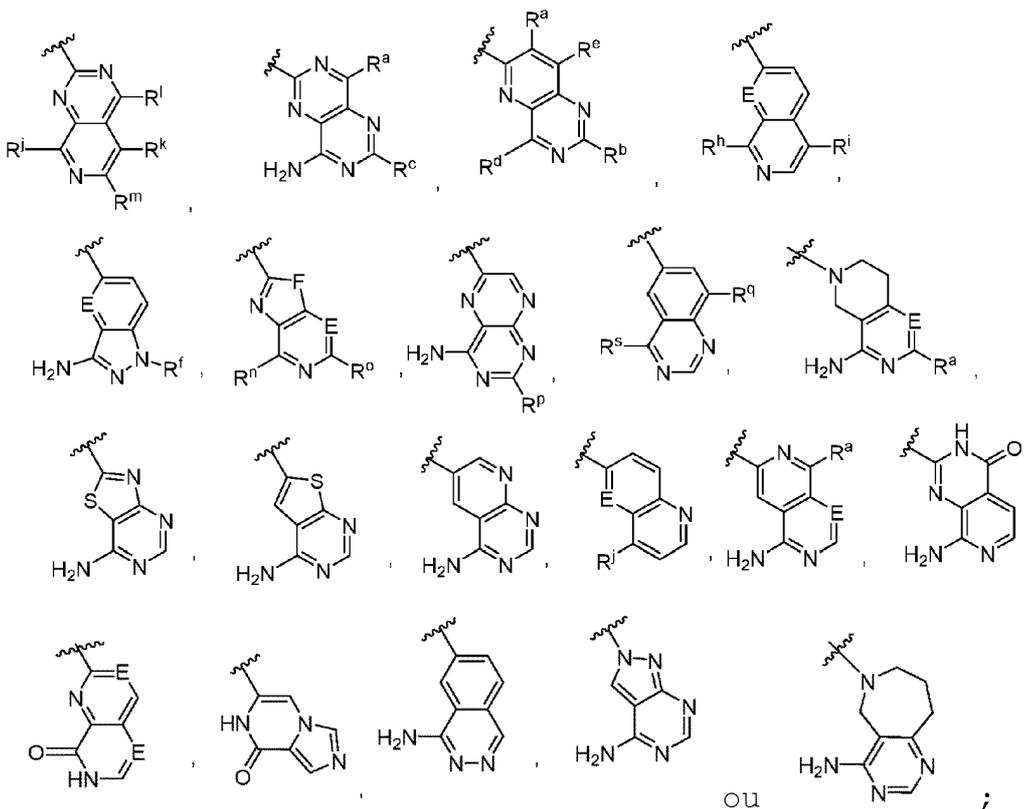
R² étant H ou -CH₃ ;

R³ étant H, -C₁-C₅alkyle, -OCH₃, ou -O-C₁-

10 C₃halogénoalkyle ;

R⁴ étant H ou -CH₃ ;

le groupement  étant



E étant N ou CH ;

F étant O, S, NH ou NCH₃ ;

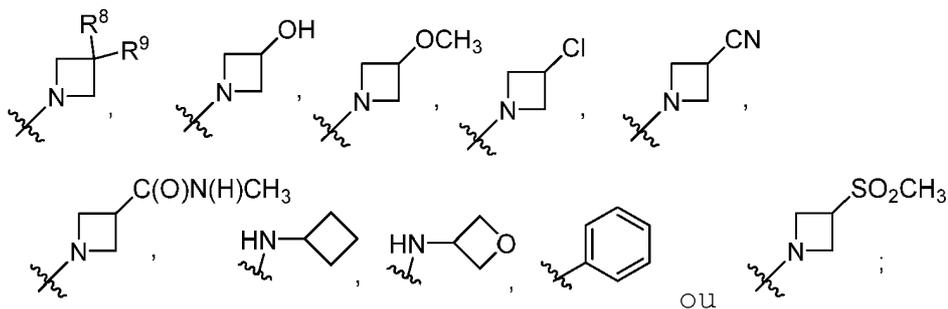
5 R^a étant H ou -CH₃ ;

R^b étant H, D, -OH, F, -C₁-C₅alkyle, -CH₂OCH₃, -C₁-C₅halogénoalkyle, -NH₂, cyclopropyle, ou -CH₂OH ;

R^c étant H, D ou -CH₃ ;

R^d étant H, -CN, -CF₃, -C₁-C₅alkyle, -C₃-C₆cycloalkyle, -

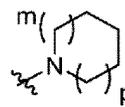
10 O-C₁-C₃alkyle, -N(R⁶)R⁷,



R⁶ étant H ou -C₁-C₃alkyle ;

15 R⁷ étant H, -C₁-C₃alkyle, -SO₂CH₃, -COCH₃, -C₁-C₄halogénoalkyle ou -CH₂CN,

ou R⁶ et R⁷ étant pris ensemble avec l'azote auquel ils

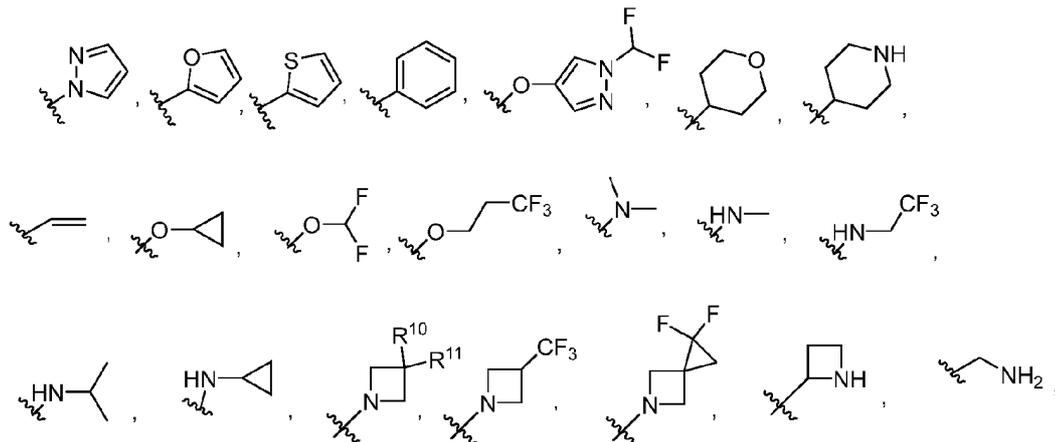


sont fixés pour former le groupement
ou 1, et p étant 0 ou 1 ;

R⁸ étant H, F ou -C₁-C₃alkyle ;

5 R⁹ étant H, F ou -C₁-C₃alkyle ;

R^e étant H, -CD₃, Br, -C₁-C₅alkyle, -C₃-C₆cycloalkyle,



ou

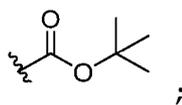
-C₁-C₅alkyle substitué par 1 à 3 groupes R^g, R^g étant -

10 NH₂, ou F ;

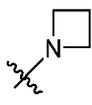
R¹⁰ étant H ou F ;

R¹¹ étant H ou F ;

R^f étant H, -CH₃ ou



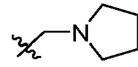
R^h étant -CH₃, -NH₂ ou



15 Rⁱ étant H, -CH₃, -CN, Br,



ou



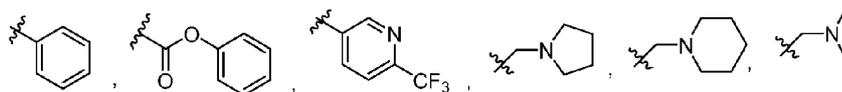
;

R^j étant -NH₂ ou

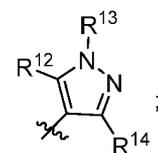


;

R^k étant H, -CF₃, I, Cl, Br, -CN, -C₁-C₆alkyle,



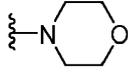
ou



20 R¹² étant H ou -CH₃ ;

R¹³ étant H, -CH₃, -CH₂(C)(CH₃)₂OH, -(CH₂)₃CN, ou -(CH₂)₂NH₂ ;

R¹⁴ étant H ou -CH₃ ;

R¹ étant H, -C₁-C₄alkyle, -CF₃, , , ou  ;

5 R^m étant H ou -CH₃ ;

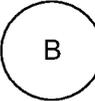
Rⁿ étant -NH₂ ;

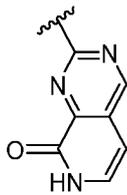
R^o étant H ou -CH₃ ;

R^p étant H ou -CH₃ ;

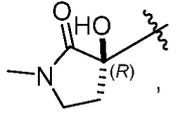
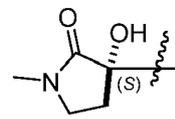
R^q étant H, -CN, F, Cl, -OCH₃, -CF₃, ou -CH₃ ; et

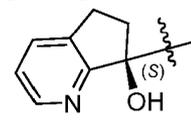
10 R^s étant -NH₂ ou  ;

étant entendu que lorsque le groupement  est



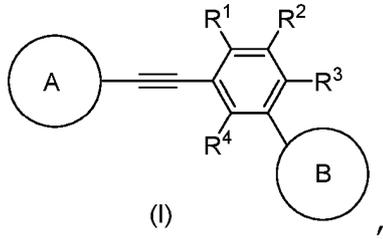
et chaque R¹, R², R³ et R⁴ est H, alors le

groupement  est , , ou



15

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant,



20

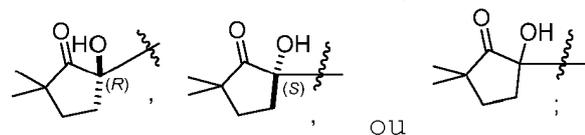
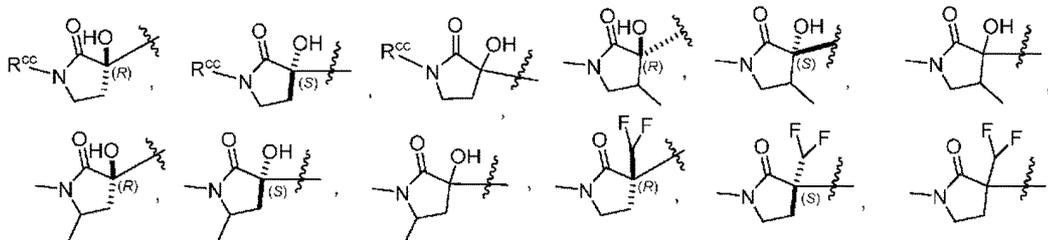
i)
R¹ étant H ou -CH₃ ;
R² étant H ou -CH₃ ;

R³ étant H, -C₁-C₅alkyle, -OCH₃, ou -O-C₁-C₃halogénoalkyle ;

R⁴ étant H ou -CH₃ ;

(A)

le groupement étant

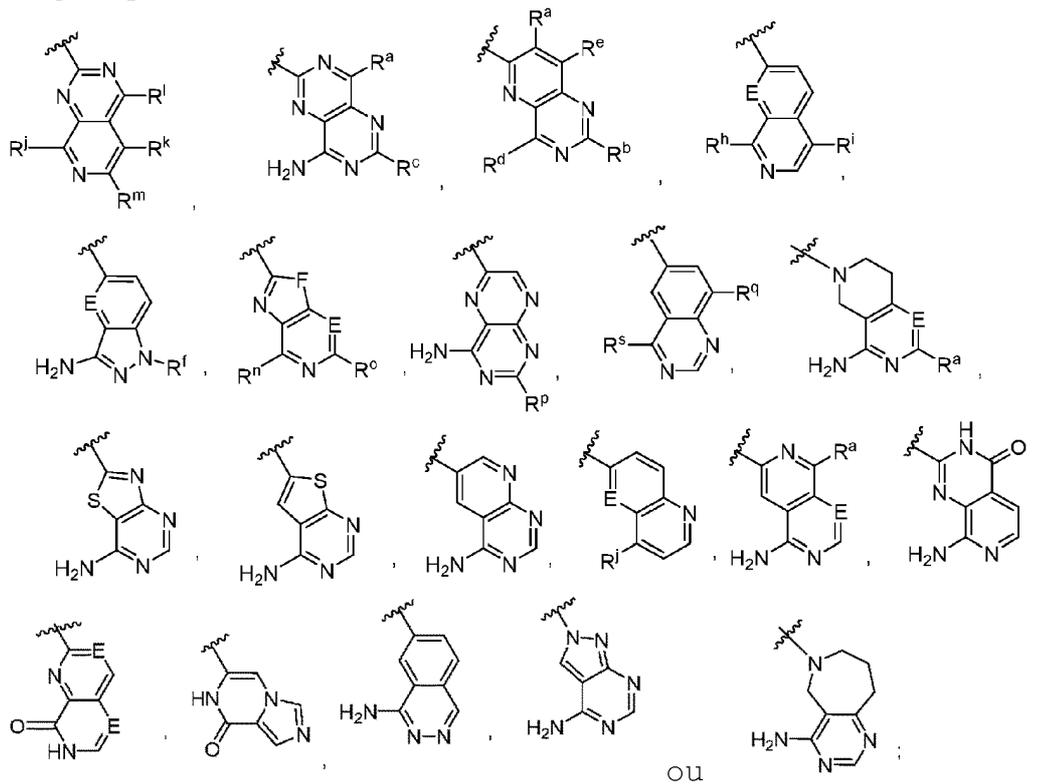


ou

R^{cc} étant -CH₃, -CD₃ ou -CH₂CF₃ ;

(B)

le groupement étant



ou

E étant N ou CH ;

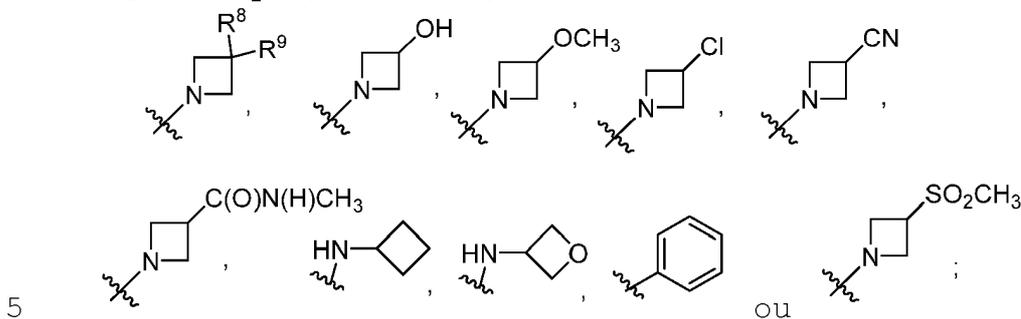
F étant O, S, NH ou NCH₃ ;

R^a étant H ou -CH₃ ;

15 R^b étant H, D, -OH, F, -C₁-C₅alkyle, -CH₂OCH₃, -C₁-C₅halogénoalkyle, -NH₂, cyclopropyle, ou -CH₂OH ;

R^c étant H, D ou -CH₃ ;

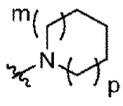
R^d étant H, -CN, -CF₃, -C₁-C₅alkyle, -C₃-C₆cycloalkyle, -O-C₁-C₃alkyle, -N(R⁶)R⁷,



R⁶ étant H ou -C₁-C₃alkyle ;

R⁷ étant H, -C₁-C₃alkyle, -SO₂CH₃, -COCH₃, -C₁-C₄halogénoalkyle ou -CH₂CN,

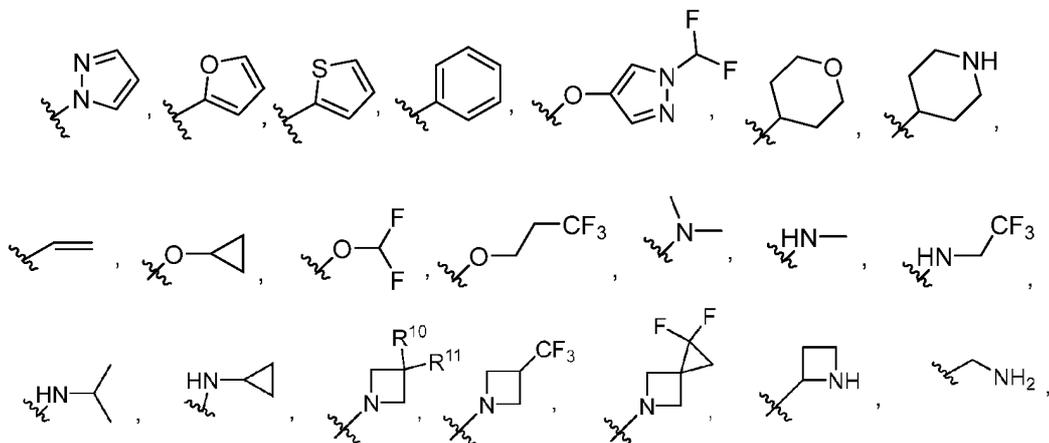
10 ou R⁶ et R⁷ étant pris ensemble avec l'azote auquel ils

sont fixés pour former le groupement , m étant 0 ou 1, et p étant 0 ou 1 ;

R⁸ étant H, F ou -C₁-C₃alkyle ;

R⁹ étant H, F ou -C₁-C₃alkyle ;

15 R^e étant H, -CD₃, Br, -C₁-C₅alkyle, -C₃-C₆cycloalkyle,

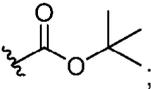


ou

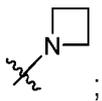
20 -C₁-C₅alkyle substitué par 1 à 3 groupes R^g, R^g étant -NH₂, ou F ;

R¹⁰ étant H ou F ;

R¹¹ étant H ou F ;

R^f étant H, -CH₃ ou 

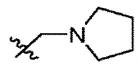
R^h étant -CH₃, -NH₂ ou



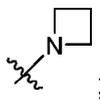
Rⁱ étant H, -CH₃, -CN, Br,



ou

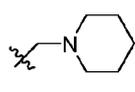
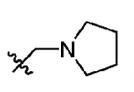
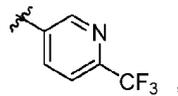
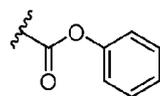
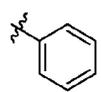


R^j étant -NH₂ ou

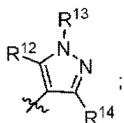


R^k étant H, -CF₃, I, Cl, Br, -CN, -C₁-C₆alkyle,

5



ou



R^l étant H ou -CH₃ ;

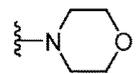
R^m étant H, -CH₃, -CH₂(C)(CH₃)₂OH, -(CH₂)₃CN, ou - (CH₂)₂NH₂ ;

10 Rⁿ étant H ou -CH₃ ;

R^o étant H, -C₁-C₄alkyle, -CF₃,



ou



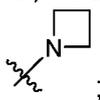
R^p étant H ou -CH₃ ;

R^q étant -NH₂ ;

R^r étant H ou -CH₃ ;

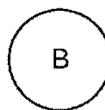
15 R^s étant H ou -CH₃ ;

R^t étant H, -CN, F, Cl, -OCH₃, -CF₃, ou -CH₃ ; et

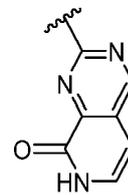


R^u étant -NH₂ ou

étant entendu que lorsque le groupement



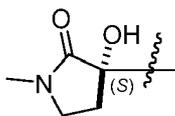
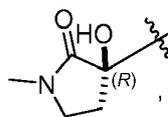
est



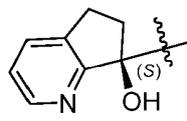
et chaque R¹, R², R³ et R⁴ est H, alors le groupement

20

est



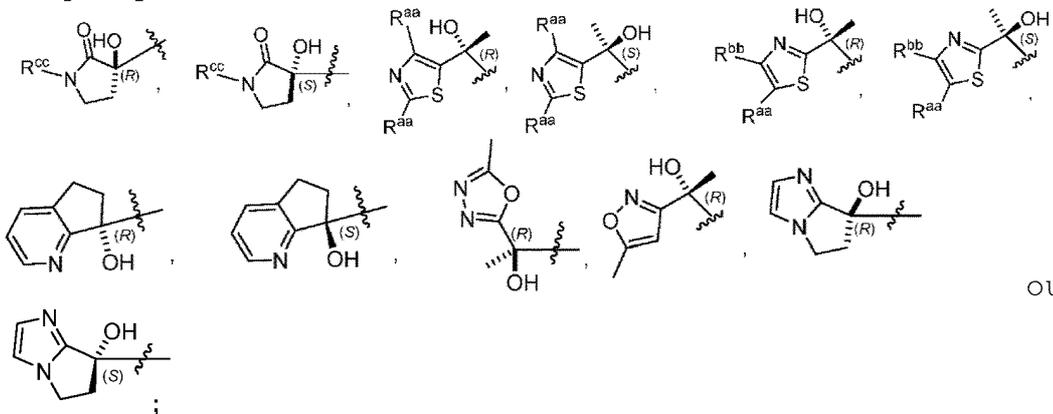
, ou



; ou :

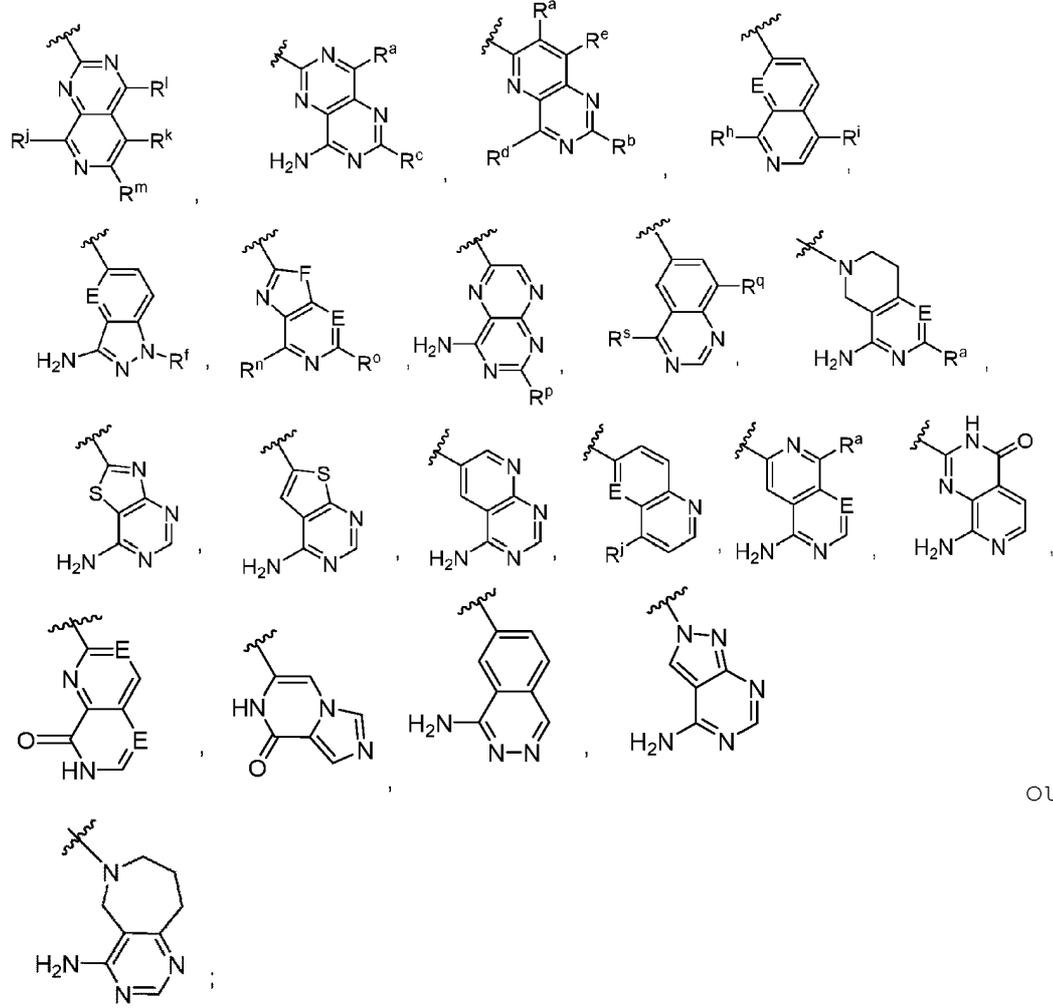
ii)

le groupement A étant



ou

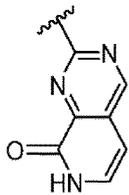
5 et le groupement B étant



ou

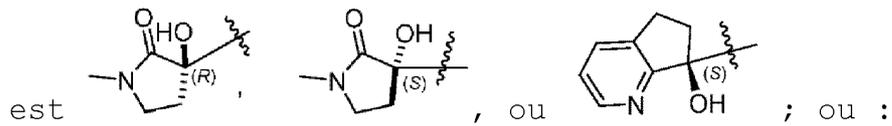
(B)

étant entendu que lorsque ledit groupement est



et R¹, R², R³ et R⁴ sont H, alors ledit groupement

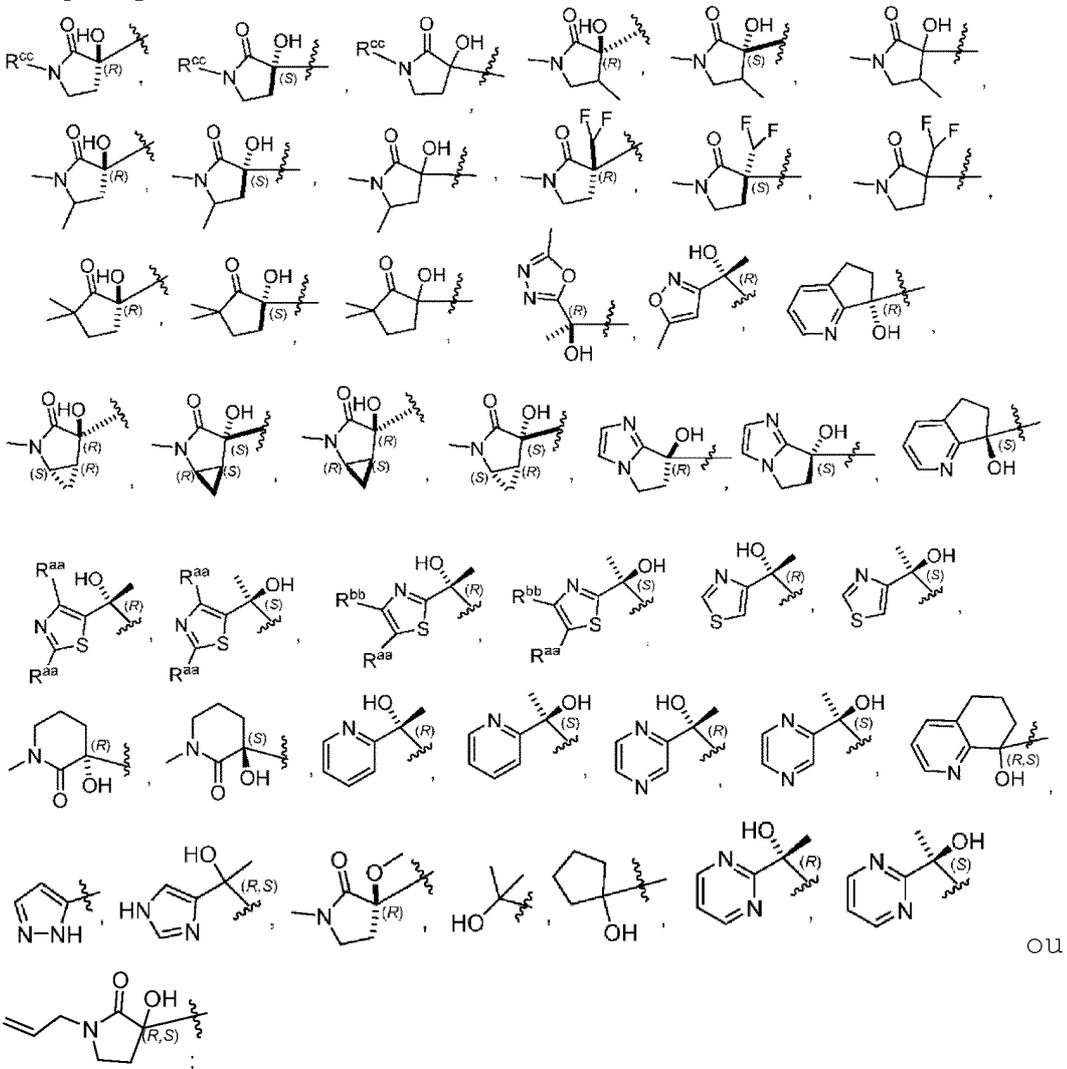
(A)



iii)

(A)

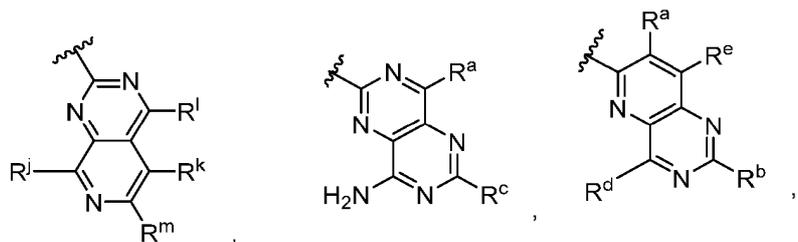
5 le groupement étant



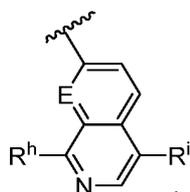
ou

(B)

10 et le groupement étant



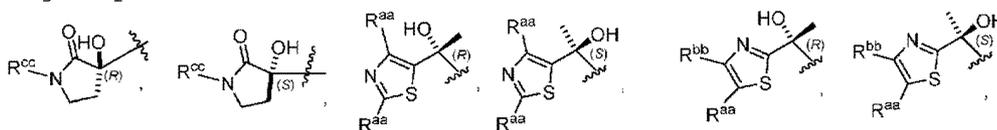
ou



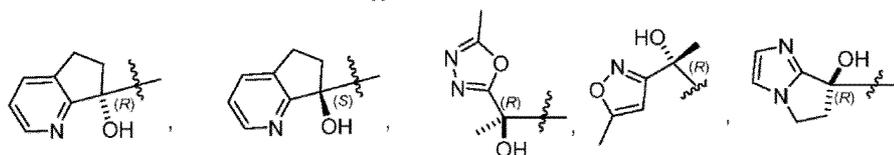
; ou :

iv)

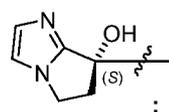
le groupement A étant



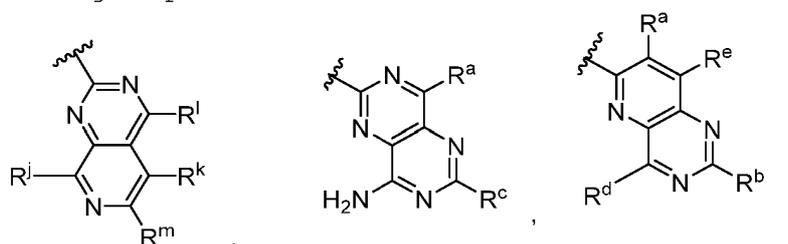
5



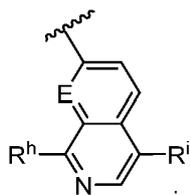
ou



et le groupement B étant



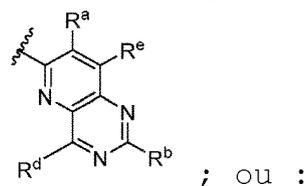
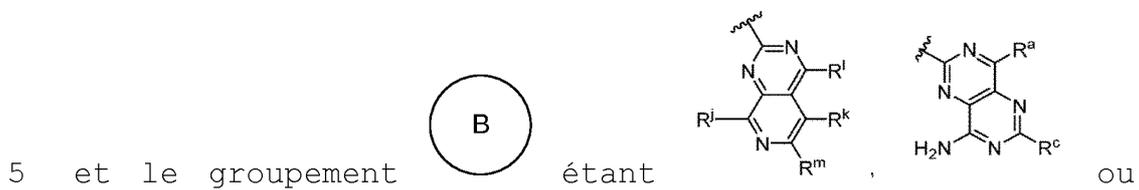
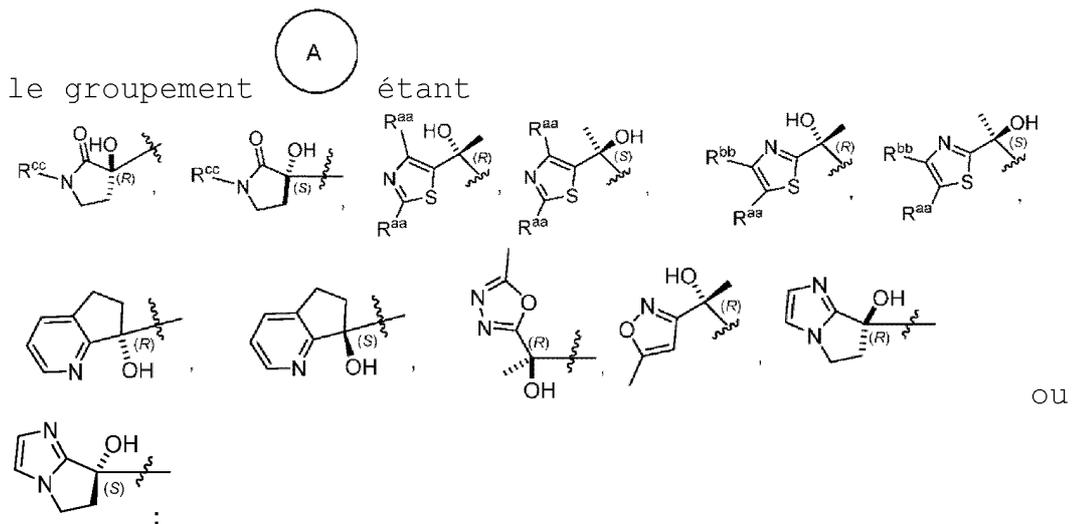
ou



10

; ou :

v)



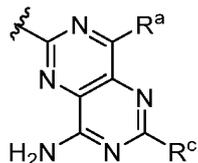
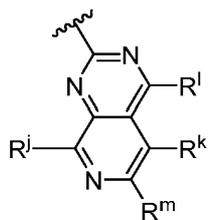
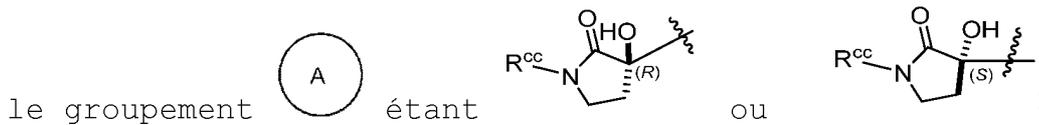
vi)

R¹ étant H ;

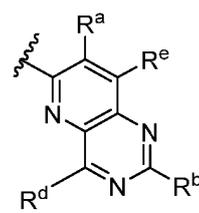
R² étant H ;

10 R³ étant H ;

R⁴ étant H ;



ou



; ou :

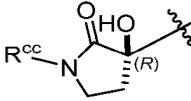
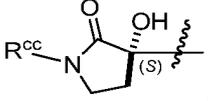
15 vii)

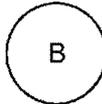
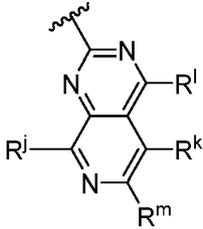
R¹ étant H ;

R² étant H ;

R³ étant H ou -C₁-C₅alkyle ;

R⁴ étant H ;

le groupement  étant  ou  ;

et le groupement  étant  ou

5  ; ou :

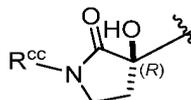
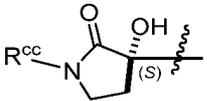
viii)

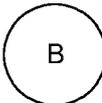
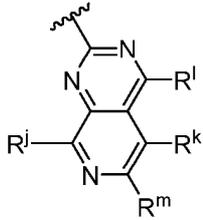
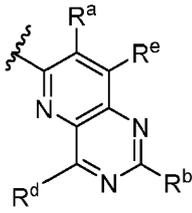
R¹ étant H ;

R² étant H ;

R³ étant H ou -C₁-C₅alkyle ;

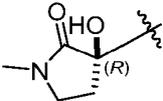
10 R⁴ étant H ;

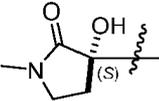
le groupement  étant  ou  ;

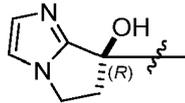
et le groupement  étant  ou 

15 3. Composé selon la revendication 1 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, le

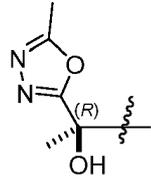
groupement  étant :

a)  ; ou :

b) étant  ; ou :

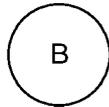


c) étant ; ou :

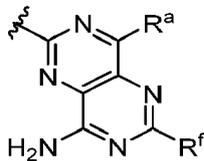


d) étant .

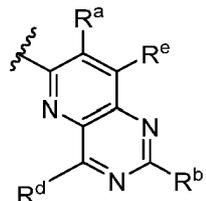
4. Composé selon la revendication 1 ou sel
5 pharmaceutiquement acceptable correspondant, le



groupement étant :

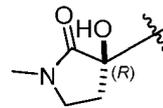


a) ; ou :

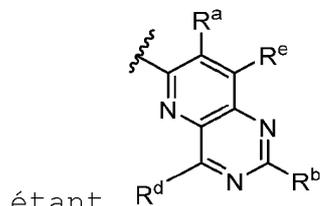
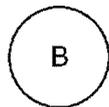


b) étant .

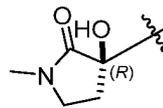
10 5. Composé selon la revendication 1 ou sel
pharmaceutiquement acceptable correspondant,



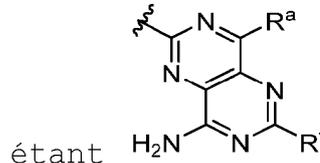
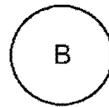
a) le groupement étant et le groupement



étant ; ou :



b) le groupement étant et le groupement

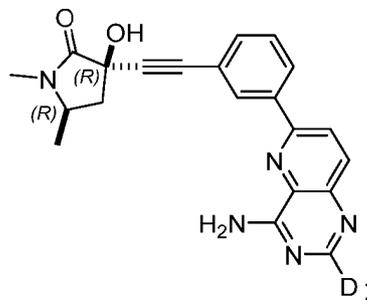


15

étant .

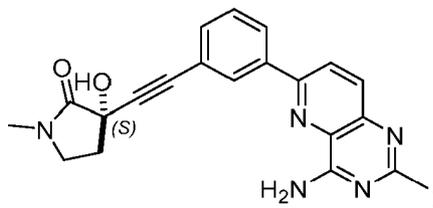
6. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant choisi parmi

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-Aminopyhdo[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-
5 *d*)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1,5-diméthylpyrrolidin-2-



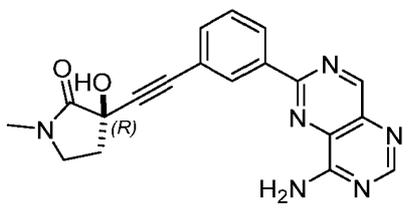
one ayant une formule de

(*S*)-3-((3-(4-Amino-2-méthylpyridino[3,2-*d*]pyrimidin-6-
yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



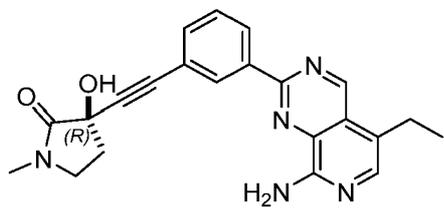
ayant une formule de

10 (*R*)-3-[2-[3-(4-Aminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-
yl)phényl]éthynyl]-3-hydroxy-1-méthyl-pyrrolidin-2-one



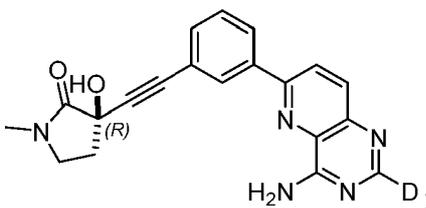
ayant une formule de

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-éthylpyridino[3,4-*d*]pyrimidin-2-
yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



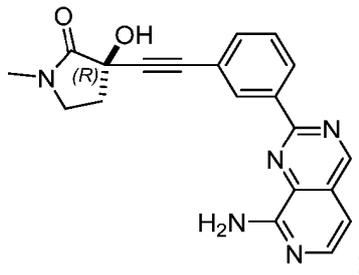
15 ayant une formule de

(*R*)-3-((3-(4-Aminopyridino[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-
d)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



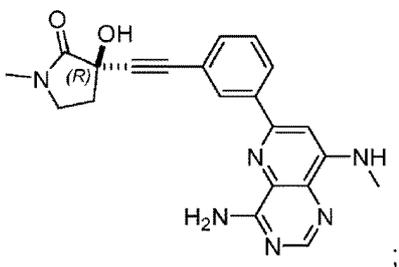
ayant une formule de

(R)-3-[2-[3-(8-Aminopyridino[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phényl]éthynyl]-3-hydroxy-1-méthyl-pyrrolidin-2-one

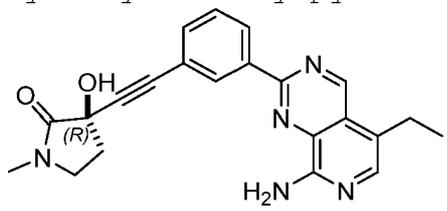


ayant une formule de

(R)-3-[2-[3-[4-Amino-8-(méthylamino)pyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl]phényl]éthynyl]-3-hydroxy-1-méthyl-pyrrolidin-2-one ayant une formule de

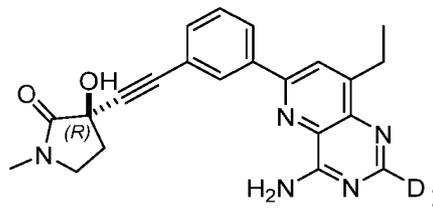


(R)-3-((3-(8-Amino-5-éthylpyridino[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



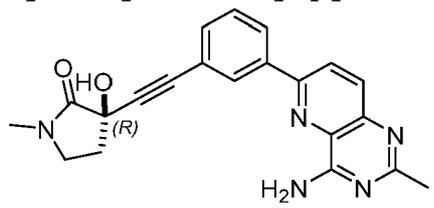
10 ayant une formule de

(R)-3-((3-(4-Amino-8-éthylpyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl-2-d)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-



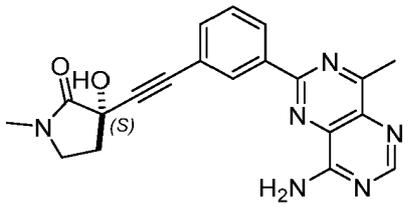
one ayant une formule de

(R)-3-((3-(4-Amino-2-méthylpyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



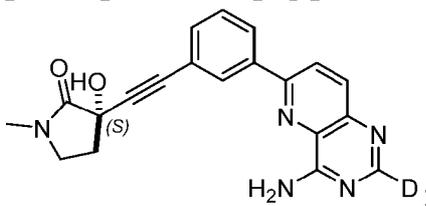
ayant une formule de

(*S*)-3-((3-(8-Amino-4-méthylpyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



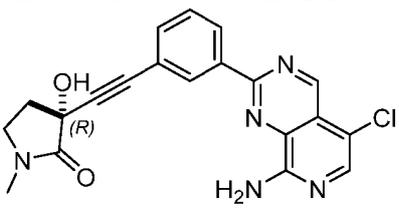
ayant une formule de

(*S*)-3-((3-(4-Aminopyridino[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl-2-
5 *d*)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



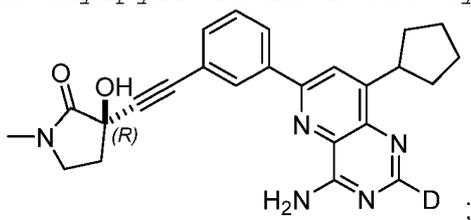
ayant une formule de

(*R*)-3-((3-(8-Amino-5-chloropyridino[3,4-*d*]pyrimidin-2-
yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one

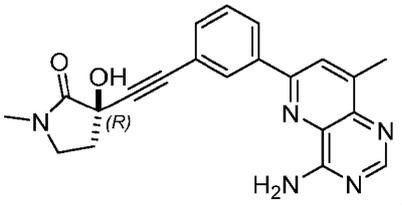


ayant une formule de

(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-cyclopentylpyridino[3,2-
10 *d*]pyrimidin-6-yl-2-*d*)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-
méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de

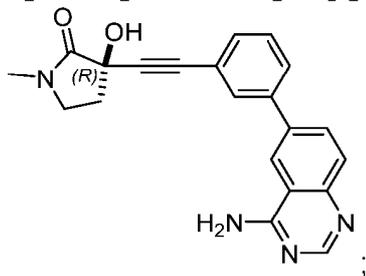


(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-méthylpyridino[3,2-
15 *d*]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one

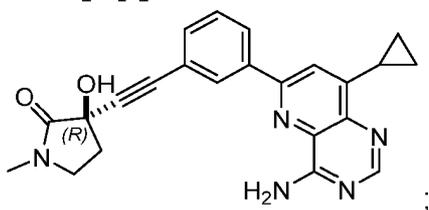


ayant une formule de

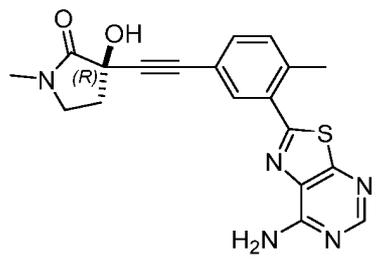
(R)-3-[2-[3-(4-Aminoquinazolin-6-yl)phényl]éthynyl]-3-hydroxy-1-méthyl-pyrrolidin-2-one ayant une formule de



(R)-3-((3-(4-Amino-8-cyclopropylpyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de

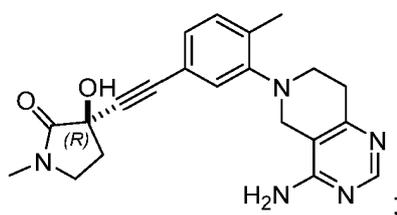


(R)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-4-méthylphényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-

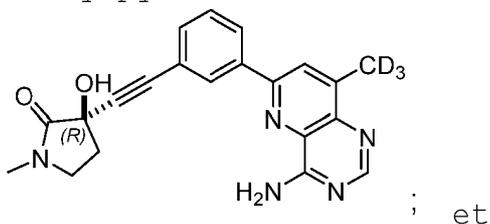


one ayant une formule de

(R)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyridino[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-4-méthylphényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de



(R)-3-((3-(4-Amino-8-(méthyl-d₃)pyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de

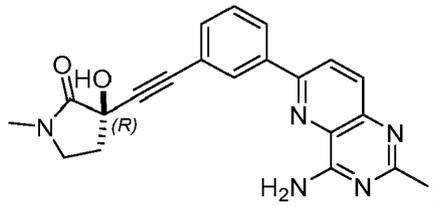


et

des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

7. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

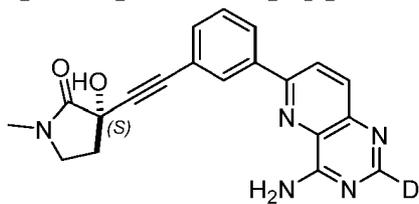
- 5 (R)-3-((3-(4-Amino-2-méthylpyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



ayant une formule de ; et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

- 10 8. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

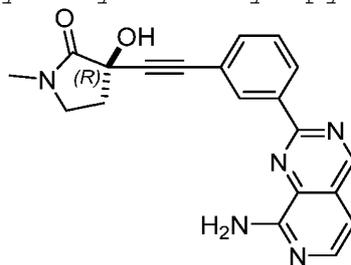
(S)-3-((3-(4-Aminopyridino[3,2-d]pyrimidin-6-yl-2-d)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one



15 ayant une formule de ; et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

9. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

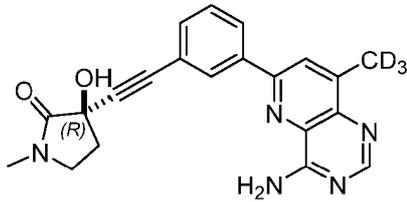
- 20 (R)-3-[2-[3-(8-Aminopyridino[3,4-d]pyrimidin-2-yl)phényl]éthynyl]-3-hydroxy-1-méthyl-pyrrolidin-2-one



ayant une formule de ; et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

- 25 10. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

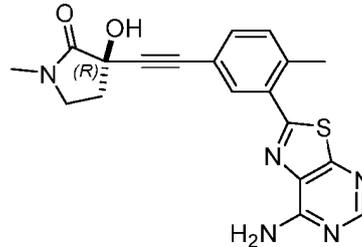
(*R*)-3-((3-(4-Amino-8-(méthyl-d₃)pyridino[3,2-*d*]pyrimidin-6-yl)phényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de



5 et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

11. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

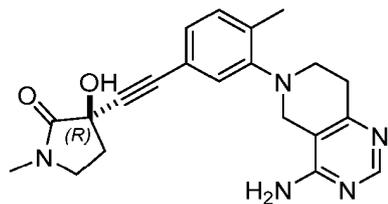
10 (*R*)-3-((3-(7-Aminothiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)-4-méthylphényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-



one ayant une formule de

12. Composé selon la revendication 6, ledit composé étant choisi parmi

15 (*R*)-3-((3-(4-Amino-7,8-dihydropyridino[4,3-*d*]pyrimidin-6(5*H*)-yl)-4-méthylphényl)éthynyl)-3-hydroxy-1-méthylpyrrolidin-2-one ayant une formule de



20 13. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon l'une quelconque des revendications 1-12.

25 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-12, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant,

pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un
sujet souffrant de, ou diagnostiqué d'une maladie, d'un
trouble, ou d'une affection médicale médié(e) par
l'activité de NIK, le procédé comprenant une
5 administration au sujet ayant besoin d'un tel traitement
d'une quantité efficace du composé, et la maladie, le
trouble ou l'affection médicale étant choisi(e) parmi un
cancer, des troubles inflammatoires, des troubles auto-
immuns, des troubles immunodermatologiques et des
10 troubles métaboliques.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication
14, la maladie, le trouble ou l'affection médicale étant
choisi(e) parmi SLE, RA, GvHD, un rejet de
15 transplantation, le syndrome de Sjogren, le pemphigus
vulgaris, la pustulose palmoplantaire, l'hydradenitis
suppurativa, l'obésité et le diabète.