

## (12) BREVET D'INVENTION

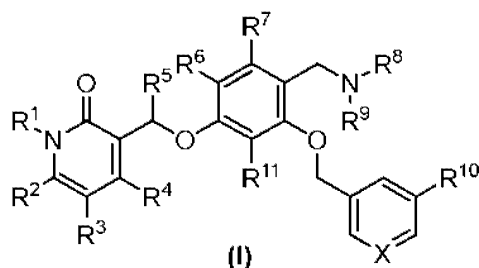
- (11) N° de publication : **MA 56098 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4433; A61K 31/4439; A61P 31/18; C07D 405/14; A61P 35/00; C07D 405/04; C07D 405/10; A61P 31/20**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

- 
- (21) N° Dépôt : **56098**
- (22) Date de Dépôt : **05.06.2020**
- (30) Données de Priorité : **07.06.2019 EP 19179072**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2020/065646 05.06.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Barnahely Ringaskiddy, Co Cork (IE)**
- (72) Inventeur(s) : **JACOBY, Edgar ; MC GOWAN, David Craig**
- (74) Mandataire : **M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20730279.5

- 
- (54) Titre : **IMMUNOMODULATEURS HÉTÉROCYCLIQUES AUTANT QU'INHIBITEURS DE PDL1**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des inhibiteurs de PD-L1 contenant de la pyridinone, des compositions pharmaceutiques comprenant ces composés, des procédés chimiques pour préparer ces composés, et leur utilisation dans le traitement de maladies infectieuses et du cancer. Formule (I).

**REVENDEICATIONS**

1. Composé de formule (I),



5

comportant les stéréoisomères ou formes tautomères de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

$R^1$  est un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN,  $C_{1-6}$ alkyle,  $C_{1-6}$ haloalkyle,  $C_{3-6}$ cycloalkyle,  $C_{1-6}$ hétéroalkyle,  $NR^xR^y$ ,  $NR^xC(=O)R^y$ ,  $NR^xCO_2R^y$ ,  $NR^xC(=O)NR^xR^y$ ,  $OC(=O)NR^xR^y$ , O-(aryle de 6 à 10 chaînons), O-(hétéroaryle de 5 à 10 chaînons), et un cycle ;

10

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^{11}$  sont indépendamment choisis parmi H, halogène,  $C_{1-4}$ alkyle et  $C_{1-4}$ alkyle substitué par un ou plusieurs F ;

$R^8$  et  $R^9$  sont indépendamment choisis parmi H,  $C_{1-6}$ alkyle et  $C_{1-6}$ hétéroalkyle, chacun parmi  $C_{1-6}$ alkyle et  $C_{1-6}$ hétéroalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi  $C_{1-4}$ alkyle, OH,  $OCH_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ alkyle,  $C_{3-6}$ hétérocycle, aryle et hétéroaryle

15

dans lequel  $C_{3-6}$ hétérocycle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi oxo, OH et  $CO_2H$  ;

à condition que  $R^8$  et  $R^9$  ne soient pas l'un et l'autre H ;

20

ou dans lequel  $R^8$  et  $R^9$  sont reliés entre eux pour former un  $C_{3-6}$ hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi  $C_{1-6}$ alkyle, oxo, OH et  $CO_2H$  ;

2

R<sup>10</sup> est choisi parmi H, CN, halogène, C<sub>1-6</sub>alkyle, OC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO-NHC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)N(C<sub>1-6</sub>alkyle)<sub>2</sub>, C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle, aryle et hétéroaryle ;

dans lequel aryle et hétéroaryle sont éventuellement substitués par un  
5 ou plusieurs substituants choisis parmi CN, halogène, C<sub>1-6</sub>alkyle, OC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO-NHC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)N(C<sub>1-6</sub>alkyle)<sub>2</sub>, C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> et SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle ;

X est N ou CR<sup>12</sup> ;

R<sup>12</sup> est choisi parmi H, F, Cl, CN, C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, aryle et hétéroaryle,

10 dans lequel aryle et hétéroaryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi CN, halogène, C<sub>1-6</sub>alkyle, OC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyle-CO-NHC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle-C(O)N(C<sub>1-6</sub>alkyle)<sub>2</sub>, C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> et SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle ; et

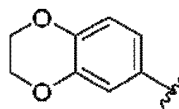
R<sup>x</sup> et R<sup>y</sup> sont indépendamment choisis parmi H et C<sub>1-6</sub>alkyle.

15 2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>11</sup> sont indépendamment choisis parmi H et C<sub>1-4</sub>alkyle, ou

dans lequel R<sup>6</sup> est C<sub>1-4</sub>alkyle ou Cl, ou

dans lequel R<sup>6</sup> est Cl, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>11</sup> sont H.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel  
20 R<sup>1</sup> est la formule (g-1),

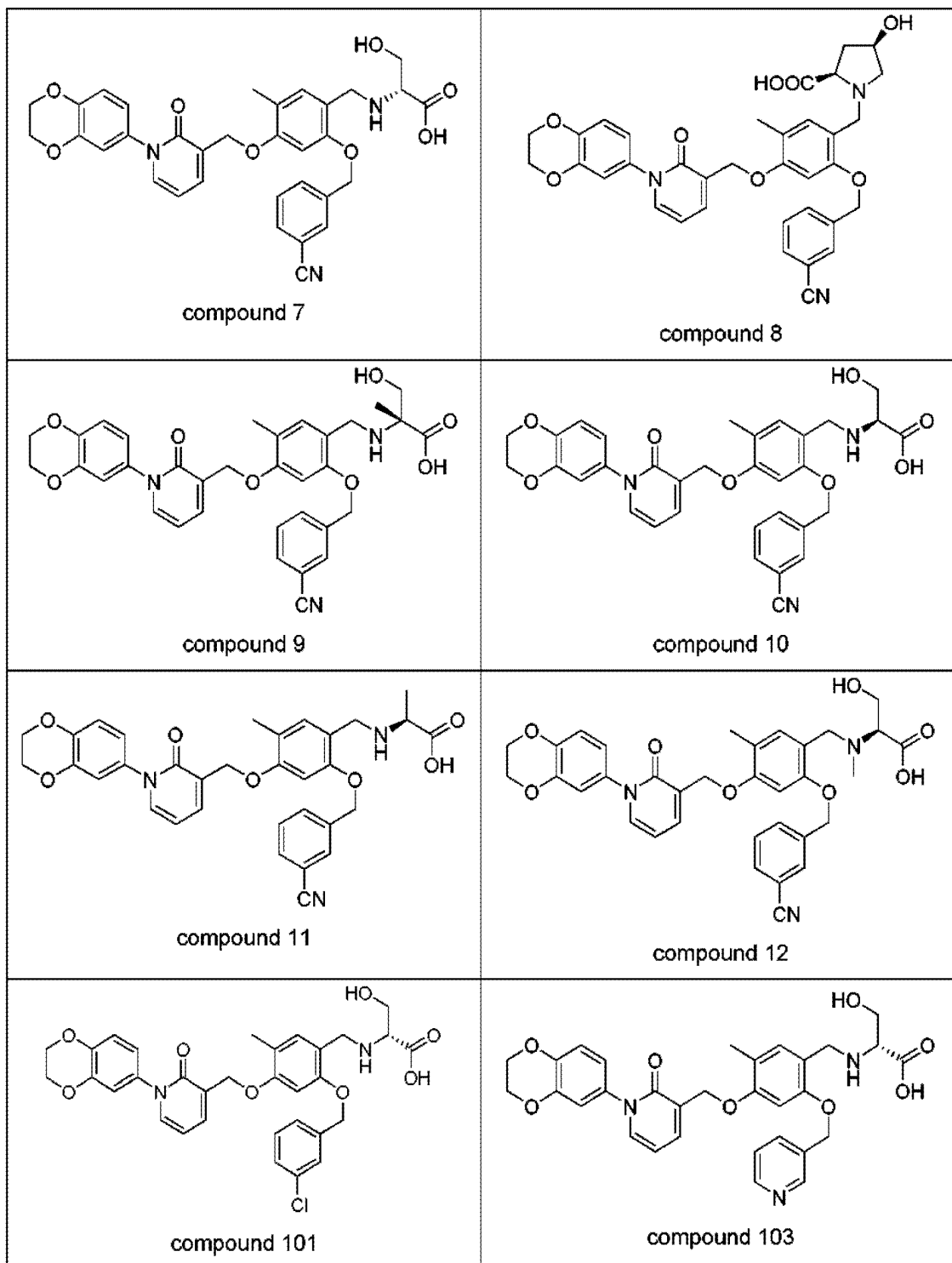


(g-1)

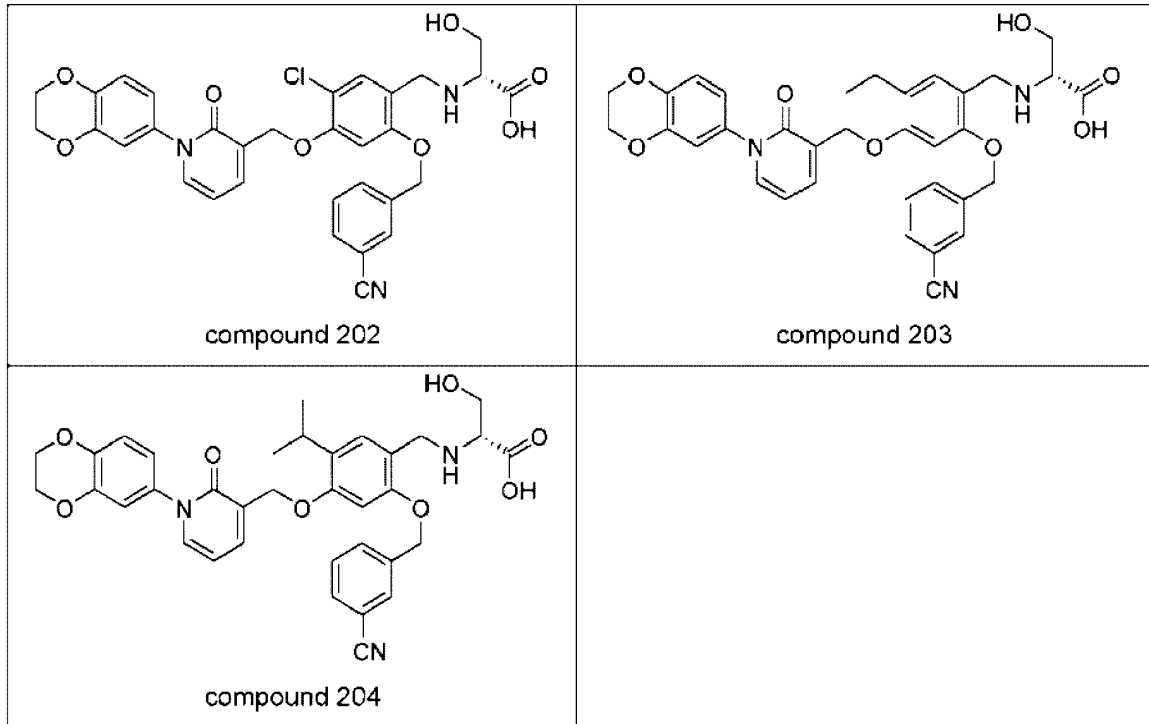
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R<sup>8</sup>  
est H et R<sup>9</sup> est C<sub>1-6</sub>alkyle substitué par OH et CO<sub>2</sub>H, ou dans lequel R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont  
25 reliés ensemble pour former un C<sub>3-6</sub>hétérocycle substitué par OH et CO<sub>2</sub>H.

3

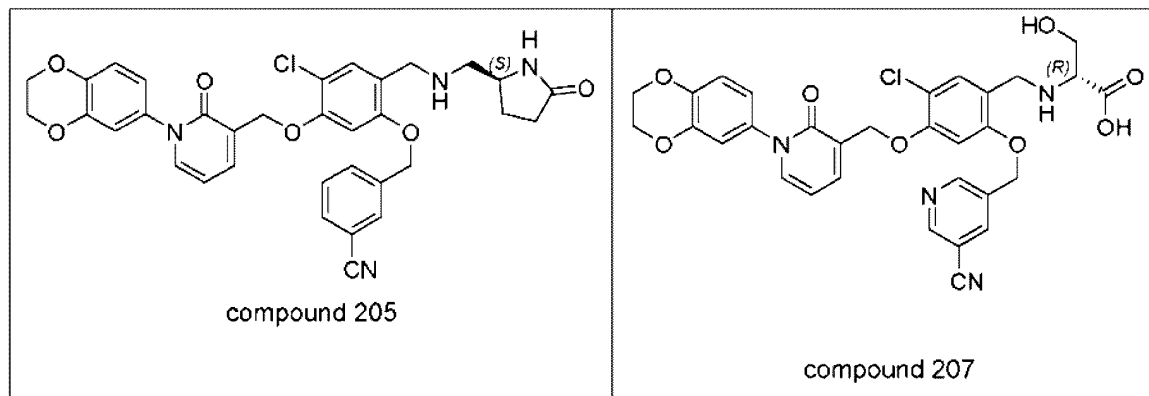
5. Composé selon la revendication 4, dans lequel le C<sub>3-6</sub>hétérocycle est de la pyrrolidine.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R<sup>10</sup> est CN et X est N, ou  
5 dans lequel R<sup>10</sup> est H et X est N.
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'IC<sub>50</sub> est égale ou inférieure à 5 µM.
8. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé est choisi dans le groupe constitué de

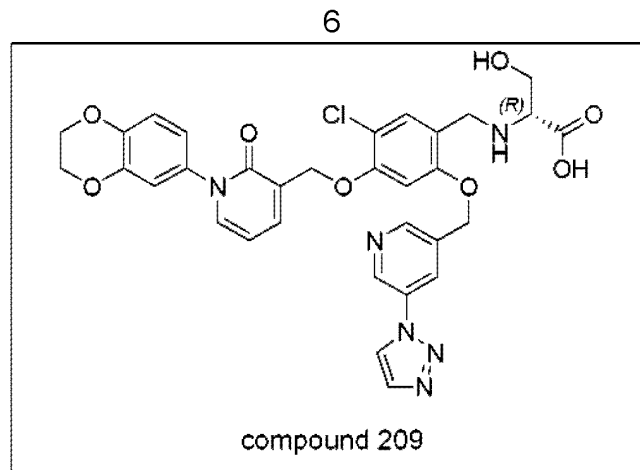


5



9. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé est choisi dans le groupe constitué de





10. Composition pharmaceutique, qui comprend le composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et qui comprend en outre au moins un support pharmaceutiquement acceptable.
- 5 11. Combinaison pharmaceutique comprenant un premier composé et un second composé en tant que préparation combinée pour utilisation simultanée, séparée ou séquentielle dans la prévention ou le traitement d'une infection ou d'un cancer chez un mammifère qui en a besoin, dans laquelle ledit premier composé est différent dudit second composé, dans laquelle ledit premier composé est le composé
- 10 ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou la composition pharmaceutique selon la revendication 10, dans laquelle ledit second composé est un ingrédient actif vis-à-vis de ladite infection ou dudit cancer.
12. Combinaison pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11, dans laquelle ledit second composé est un inhibiteur de VHB choisi dans le groupe
- 15 constitué de médicaments combinés contre le VHB, vaccins contre le VHB, inhibiteurs d'ADN polymérase du VHB, immunomodulateurs, modulateurs de récepteurs de type Toll (TLR), ligands de récepteur de l'interféron alpha, inhibiteurs de hyaluronidase, inhibiteurs d'antigène de surface d'hépatite B (HBsAg), inhibiteurs de protéine 4 associée à des lymphocytes T cytotoxiques (ipi4), inhibiteurs de
- 20 cyclophiline, inhibiteurs d'entrée virale de VHB, oligonucléotides antisens ciblant l'ARNm viral, petits ARN interférents (siRNA) et modulateurs d'endonucléase ddRNAi, inhibiteurs de ribonucléotide réductase, inhibiteurs d'antigène E de VHB, inhibiteurs d'ADN circulaire fermé par covalence (ADNcc), agonistes de récepteur X farnésioïde, anticorps de VHB, antagonistes de chimiokine CCR2, agonistes de
- 25 thymosine, cytokines, modulateurs de nucléoprotéines, simulateurs de gène 1

inductible à l'acide rétinoïque, stimulateurs de NOD2, inhibiteurs de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), inhibiteurs de voie d'indoleamine-2, 3-dioxygénase (IDO), inhibiteurs de PD-1, inhibiteurs de PD-L1, thymosine alpha-1 recombinante, inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (BTK), inhibiteurs de KDM, 5 inhibiteurs de réplication de VHB, inhibiteurs d'arginase, et d'autres médicaments contre le VHB, ou

dans laquelle ledit second composé est un agent anticancéreux choisi dans le groupe constitué d'agents chimiothérapeutiques, agents cytotoxiques, agents radiothérapeutiques, agents anti-néoplasiques et agents anti-prolifératifs.

10 13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou composition pharmaceutique selon la revendication 10, ou combinaison pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour utilisation en tant que médicament.

14. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque 15 des revendications 1 à 9, ou composition pharmaceutique selon la revendication 10, ou combinaison pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour utilisation dans la prévention ou le traitement d'une maladie infectieuse, plus particulièrement une maladie infectieuse bactérienne, virale ou fongique, plus particulièrement une maladie infectieuse virale chez un sujet qui en a besoin, ou

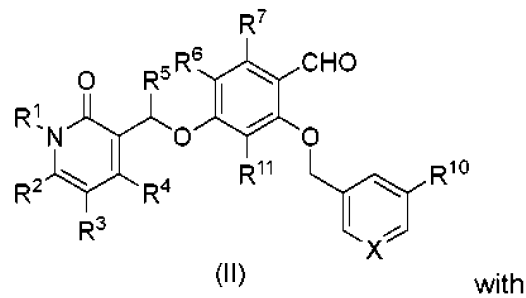
20 pour utilisation dans le traitement d'un cancer, plus particulièrement pour l'inhibition, de croissance, prolifération ou métastases de cellules cancéreuses chez un sujet qui en a besoin.

15. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou composition pharmaceutique selon la revendication 10, 25 ou combinaison pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11 ou 12, pour l'utilisation selon la revendication 14, dans lequel le composé, le sel acceptable sur le plan pharmaceutique, la composition pharmaceutique ou la combinaison pharmaceutique est utilisé en tant qu'inhibiteur de point de contrôle immunitaire, plus particulièrement en tant qu'inhibiteur de point de contrôle de PDL1.

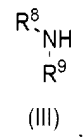


8

16. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comprenant la réaction d'un composé de formule (II)



une amine de formule (III),



5

en présence de cyanoborohydrure de sodium, dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  et X ont été définis ici.

---