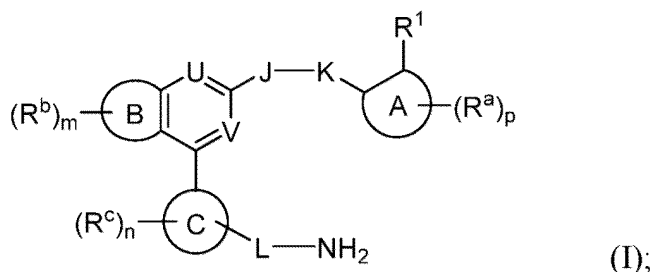


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 57412 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61P 13/12; C07D 487/04;
A61P 37/00; A61P 9/00;
C07D 209/08; C07D 231/56;
C07D 235/08; C07D 239/70;
C07D 261/20; C07D 307/79;
C07D 307/81; C07D 333/54;
C07D 403/10; C07D 405/12;
C07D 407/04; C07D 407/10;
C07D 409/12; C07D 471/04;
A61P 25/28**
-
- (21) N° Dépôt : **57412**
- (22) Date de Dépôt : **05.04.2019**
- (30) Données de Priorité : **06.04.2018 US 201862654108 P**
- (71) Demandeur(s) :
Biocryst Pharmaceuticals, Inc., 4505 Emperor Blvd. Suite 200 Durham, North Carolina 27703 (US)
- (72) Inventeur(s) :
WU, Minwan ; ZHANG, Weihe ; BABU, Yarlagadda S. ; KOTIAN, Pravin L. ; RAMAN, Krishnan ; KUMAR, V. Satish ; LU, Peng-Cheng ; CHINTAREDDY, Venkat R. ; LV, Wei ; NGUYEN, Trung Xuan ; DANG, Zhao
- (74) Mandataire :
SABA & CO., TMP
-
- (54) Titre : **BENZOPYRROLE SUBSTITUÉS ET INHIBITEURS DU COMPLÉMENT STRUCTURELLEMENT APPARENTÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formules I et II, ainsi que des sels et promédicaments pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, qui sont des inhibiteurs du système du complément. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un tel composé, ainsi que des procédés d'utilisation des composés et des compositions dans le traitement ou la prévention d'une maladie ou d'un état caractérisé par une activité aberrante du système du complément.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



5 dans lequel :

le cycle \textcircled{A} est un aryle, un hétéroaryle, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle ;

le cycle \textcircled{B} est un pyrrolyle ;

le cycle \textcircled{C} est un aryle ou un hétéroaryle ;

10 R^a , indépendamment pour chaque occurrence, est choisi dans le groupe constitué par l'halogène, le cyano, l'hydroxy, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{Ac})$, $-\text{NH}(\text{alkyle})$, $-\text{N}(\text{alkyle})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alkyle})$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{alkyle})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkyle})$, l'aryle éventuellement substitué, l'hétéroaryle éventuellement substitué, le cycloalkyle, l'alcoxy, l'alkyle, le (cycloalkyl)alkyle, l'hydroxyalkyle, l'aminoalkyle et l'haloalkyle ;

15 R^b , indépendamment pour chaque occurrence, est choisi dans le groupe constitué par l'halogène, le cyano, $-\text{NR}^i\text{R}^k$, l'alkyle, l'haloalkyle, l'hydroxyalkyle, l'alcoxyalkyle, l'(hydroxy)haloalkyle, l'hydroxy(cycloalkyl)alkyle, le (cycloalkyl)alkyle, l'(hétérocycloalkyl)alkyle, l'arylalkyle, l'hétéroarylalkyle, le cycloalkyle, l'hétérocycloalkyle, l'aryle éventuellement substitué, l'hétéroaryle
20 éventuellement substitué, $-\text{alkylène-NR}^i\text{R}^k$, le tosyle, $-\text{SO}_2(\text{alkyle})$,

--SO₂(cycloalkyle), -CO(alkyle), -CO(cycloalkyle), -CONH(alkyle), -CON(alkyle)₂,
et

-CONH(cycloalkyle) ;

R^c, indépendamment pour chaque occurrence, est choisi dans le groupe
5 constitué par l'halogène,

-OH, -NR^jR^k, l'alcoxy et l'alkyle ;

R¹ est choisi dans le groupe constitué par -NH₂, -CH₂COOH, -
CH(NH(CO)(alkyle))COOH, -CH(NH(CO)(arylalkyle))COOH, -
CH(NH(CO)(cycloalkyle))COOH, -CH(NH(CO)(cycloalkyle substitué par un
10 aryle))COOH, -CO(NH)CH₂aryle, -CO(NH)CH₂hétéroaryle, -CO(NH)aryle et -
CO(NH)hétéroaryle ;

n est 0, 1 ou 2 ;

m est 0, 1 ou 2 ;

p est 0, 1 ou 2 ;

15 J est -C(O)-, -NH-, -CH₂-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(alkyle)-, ou -
CH(alkyle)- ;

K est -C(O)-, -NH-, -O-, -CH₂-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(alkyle)-, ou -
CH(alkyle)- ;

dans lequel au moins un parmi J et K est -C(O)-, -CH₂-, ou -
20 CH(alkyle)- ;

L est choisi dans le groupe constitué par une liaison, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -
CHR²-,

-CF₂-, -CFR²-, -C(O)-, -C(=NR^l)-, et -C(=CHR^l)- ;

dans lequel R^l est H ou un alkyle ;

ou dans lequel R^L et une occurrence de R^C pris ensemble avec les atomes intermédiaires forment un cycle hétéroaryle substitué ou non substitué ;

R^2 est un alkyle, un hydroxyalkyle ou un haloalkyle ;

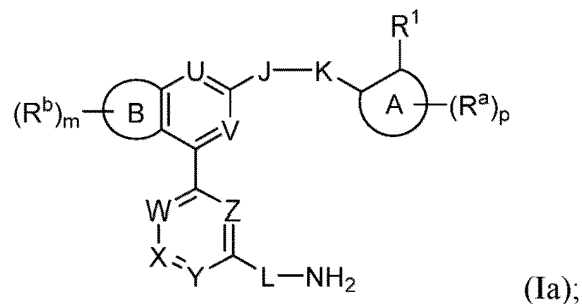
R^j et R^k sont respectivement indépendamment choisis dans le groupe
5 constitué par H, l'alkyle, l'aminoalkyle, l'(hétérocycloalkyl)alkyle et l'hétérocycloalkyle ;

U est N ou CR^3 ;

R^3 est H, un halogène, un alkyle, un alcoxy ou un haloalkyle ; et et

V est N ou CH.

10 2. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule (Ia) :



dans lequel :

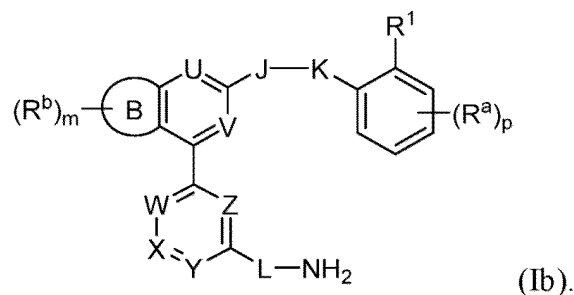
W est N, CH ou CR^C ;

X est N, CH ou CR^C ;

15 Y est N, CH ou CR^C ; et

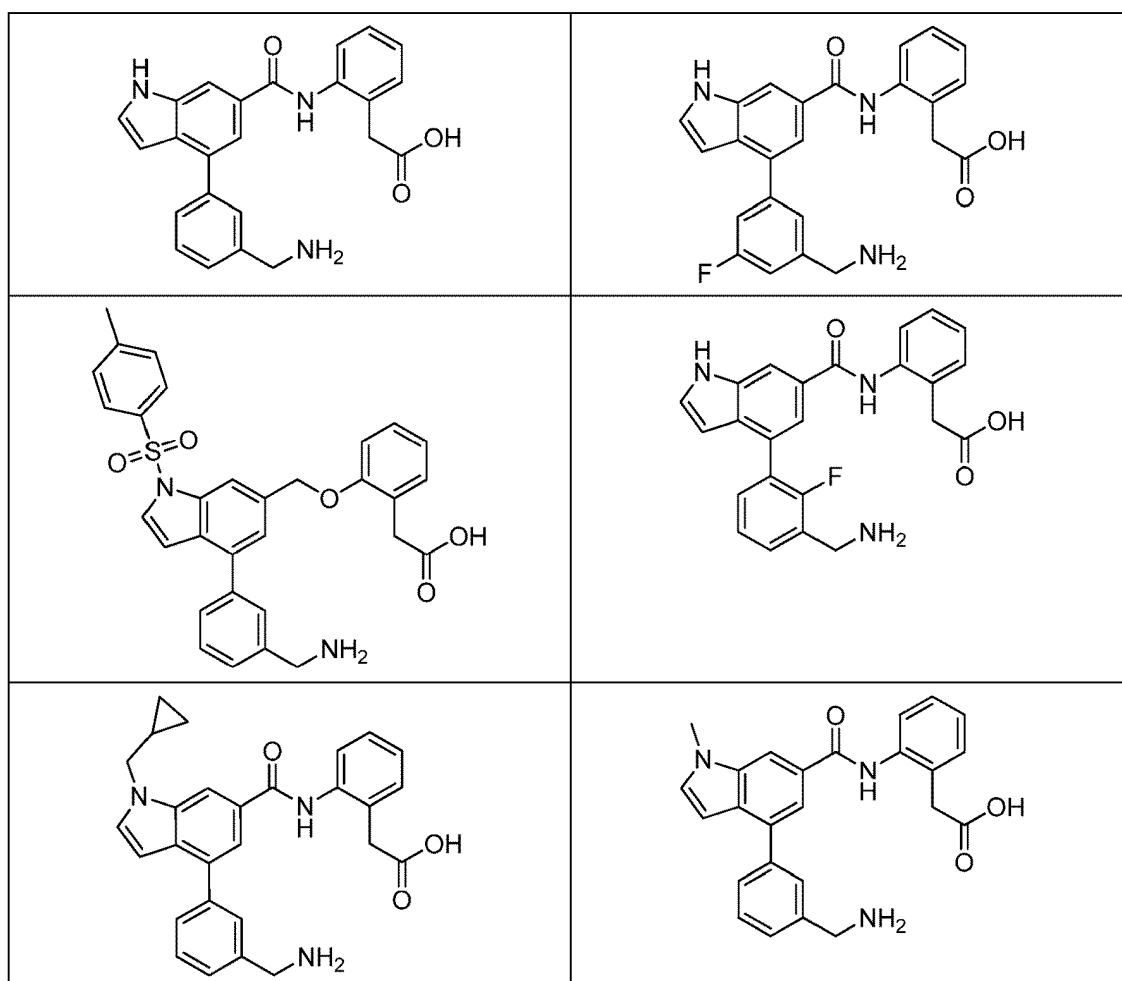
Z est N, CH ou CR^C .

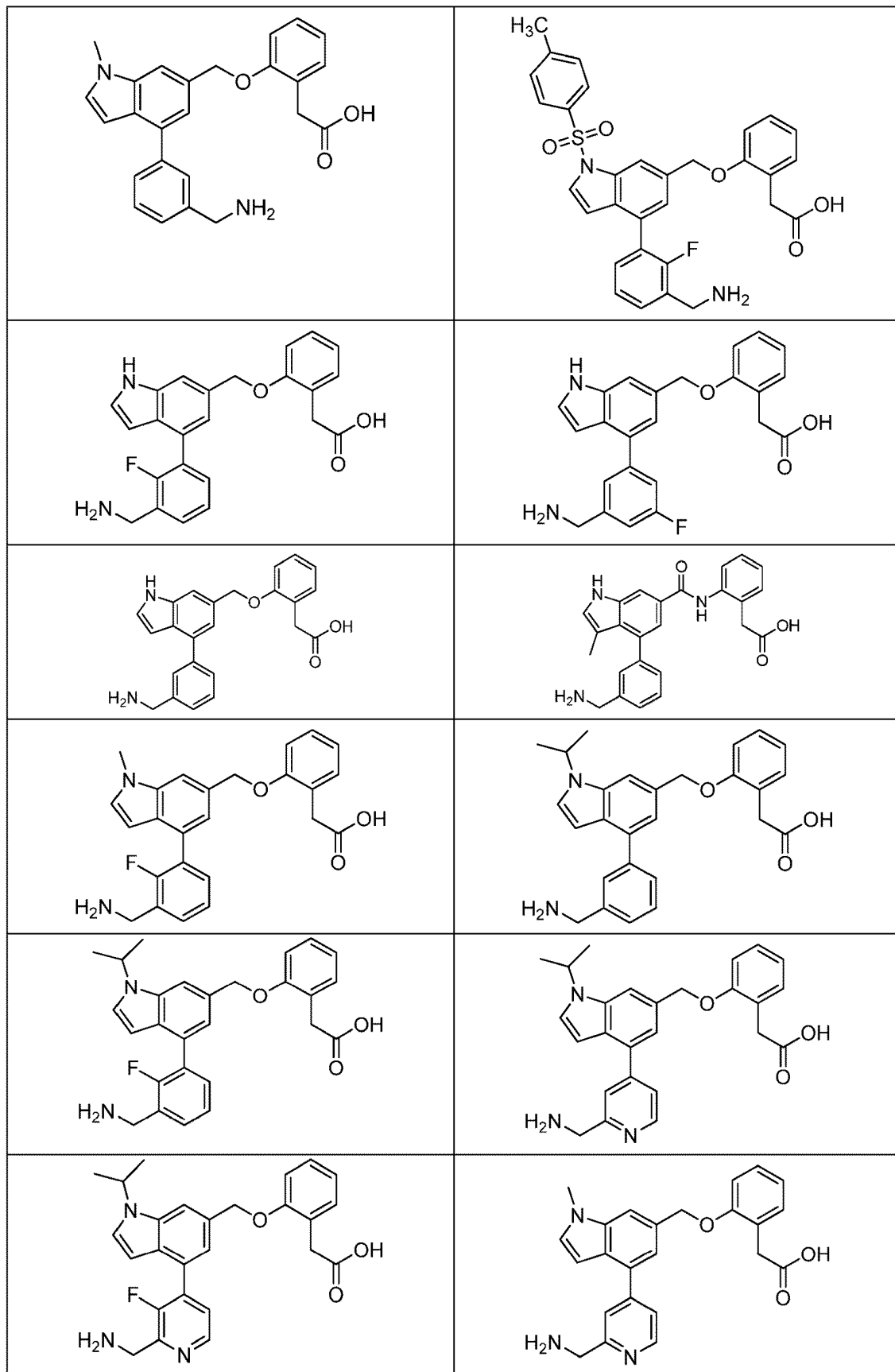
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, ayant la structure de formule (Ib) :

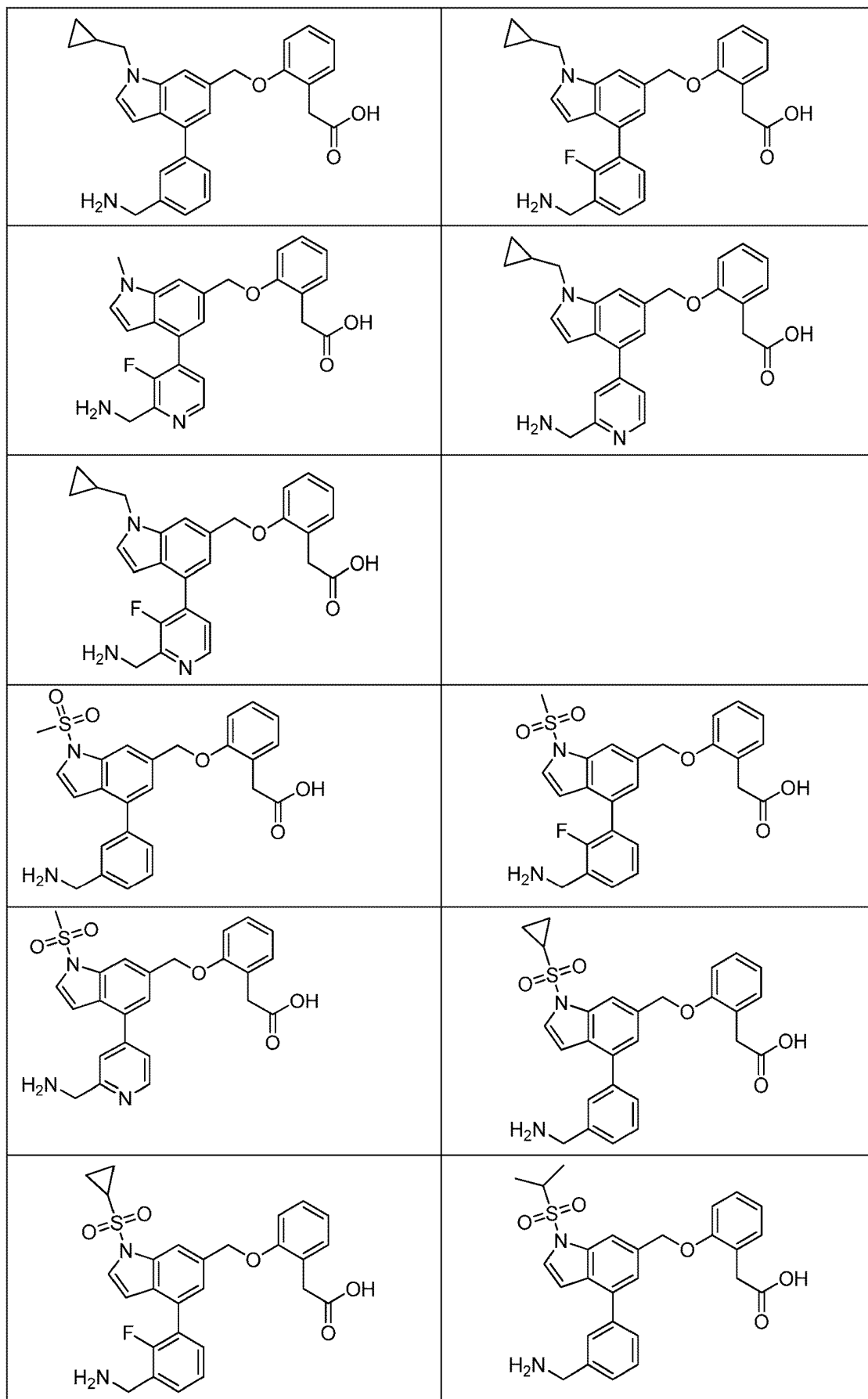


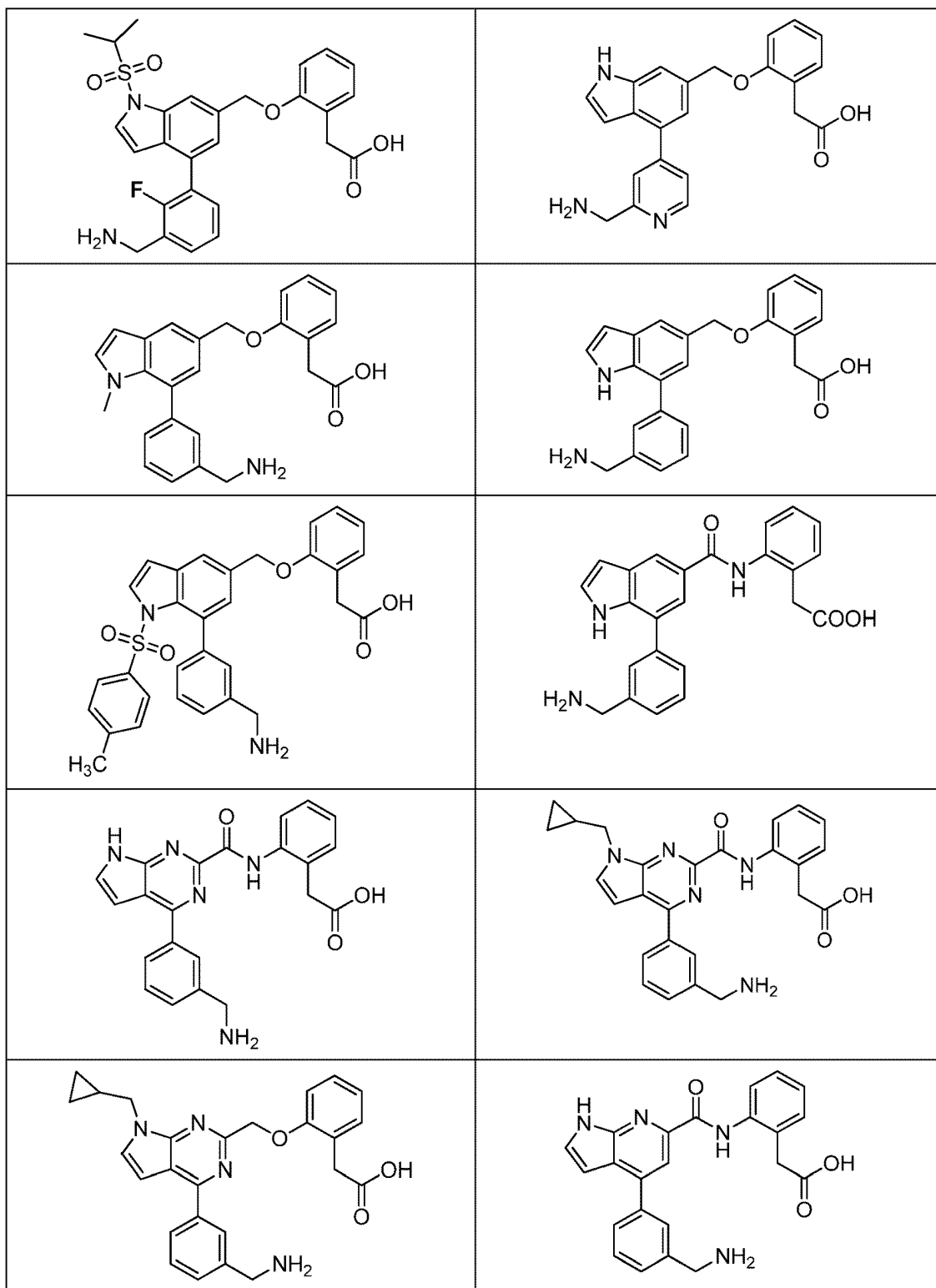
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel :
- (a) p est 1, éventuellement dans lequel R^a est un alkyle, un cycloalkyle ou un halogène ; ou
- 5 (b) p est 0.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R¹ est -CH₂COOH.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel -J-K- est choisi dans le groupe constitué par -C(O)-NH-, -NH-C(O)- et -CH₂O-.
- 10 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel -J-K- est -CH₂O-.
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, dans lequel U et V sont chacun CH ; U est N et V est CH ; U est CH et V est N ; ou U et V sont chacun N.
- 15 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel :
- (a) m est 0 ; ou
- (b) m est 1, éventuellement dans lequel R^b est choisi dans le groupe constitué par l'alkyle, le cycloalkyle, l'hydroxyalkyle, l'alcoxyalkyle, l'haloalkyle, l'halogène et le (cycloalkyle)alkyle.
- 20 10. Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, dans lequel chacun de W, X, Y et Z est CH.

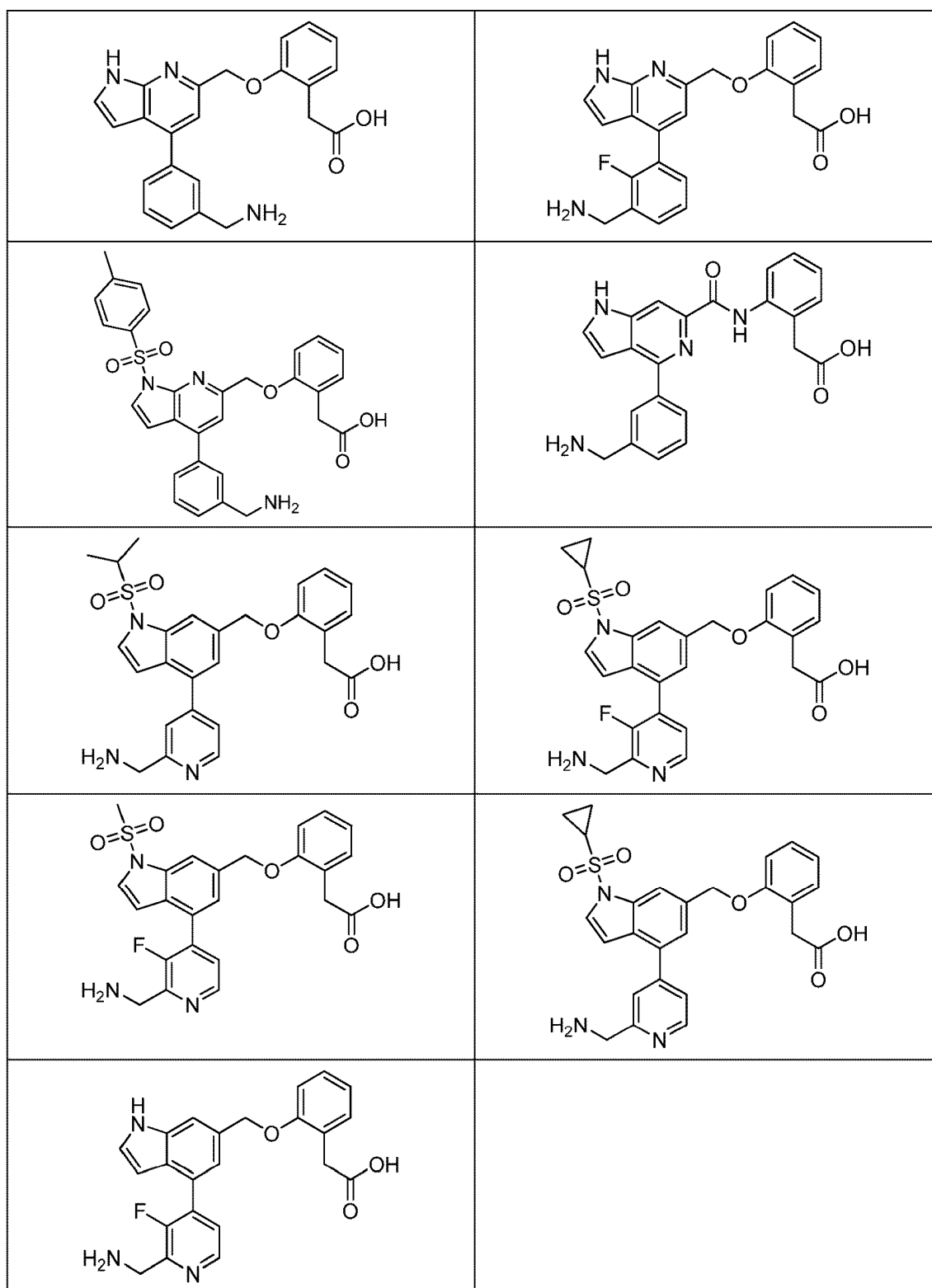
11. Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, dans lequel au moins un parmi W, X, Y, et Z est N.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 2 à 9, dans lequel au moins un parmi W, X, Y, et Z est CR^c.
- 5 13. Composé selon la revendication 12, dans lequel Z est CR^c.
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 12 ou 13, dans lequel R^c est un halogène, par exemple un fluorure.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lequel L est -CH₂-.
- 10 16. Composé selon la revendication 1, choisi dans le tableau suivant :



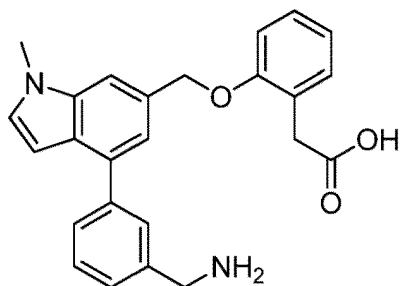




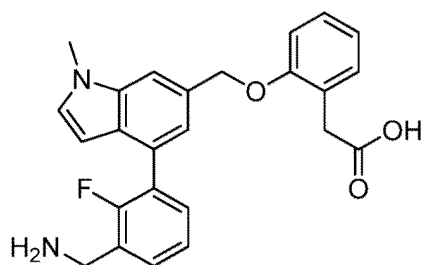




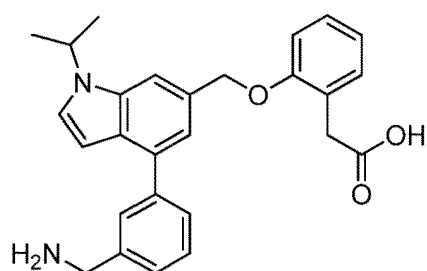
17. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :



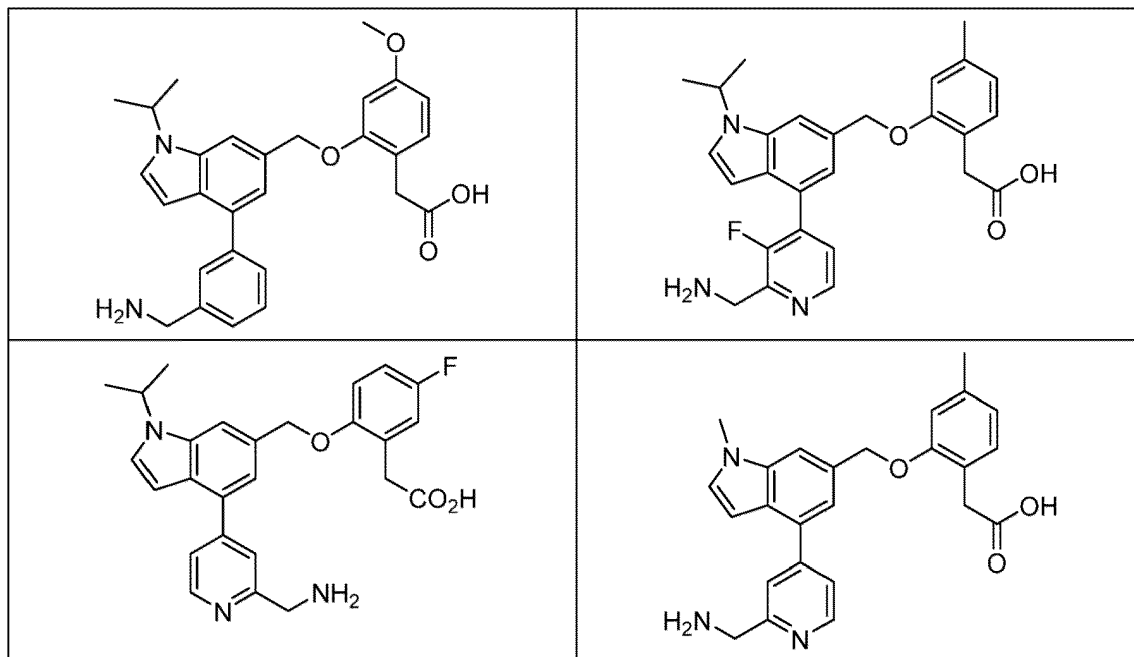
18. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :

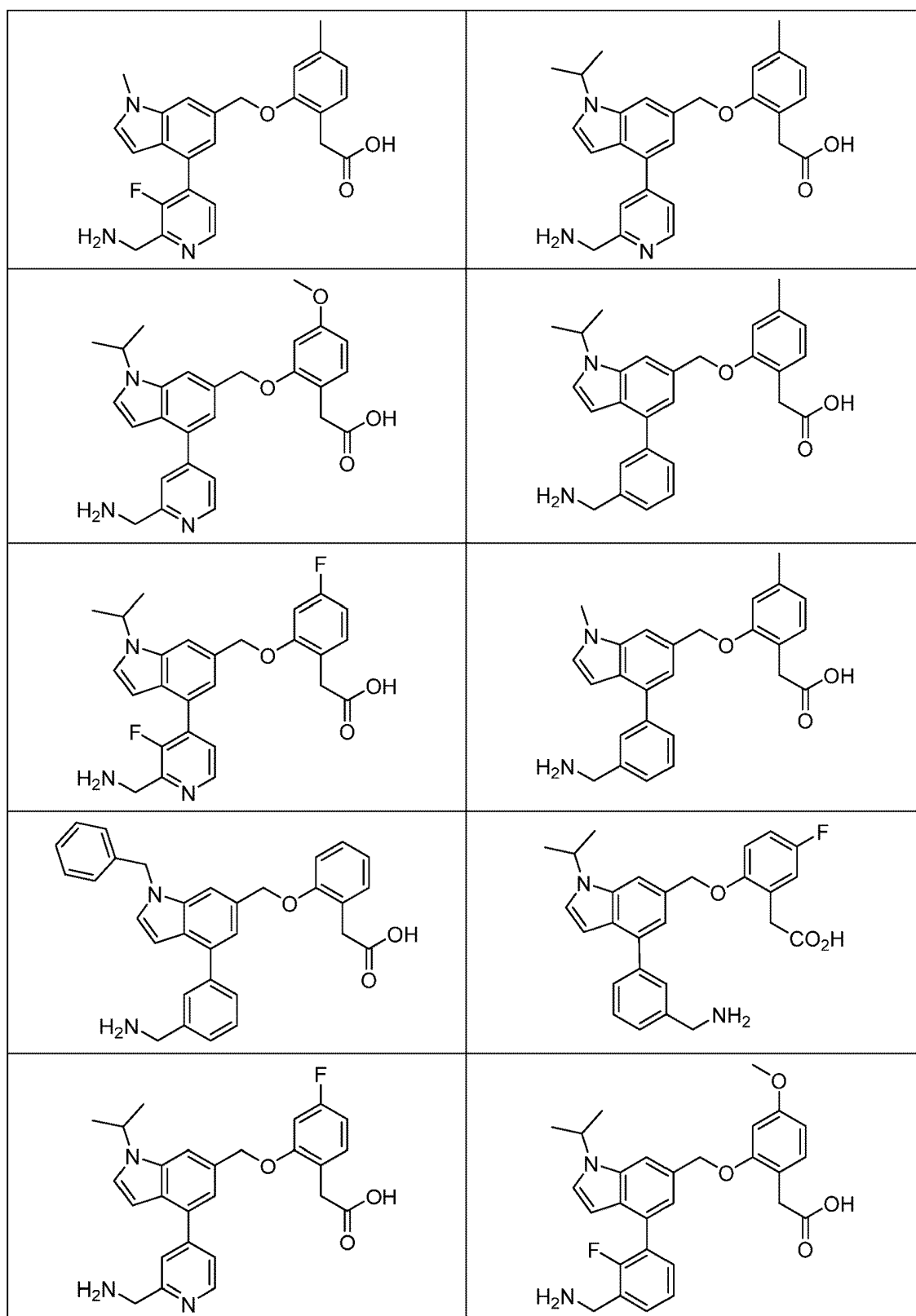


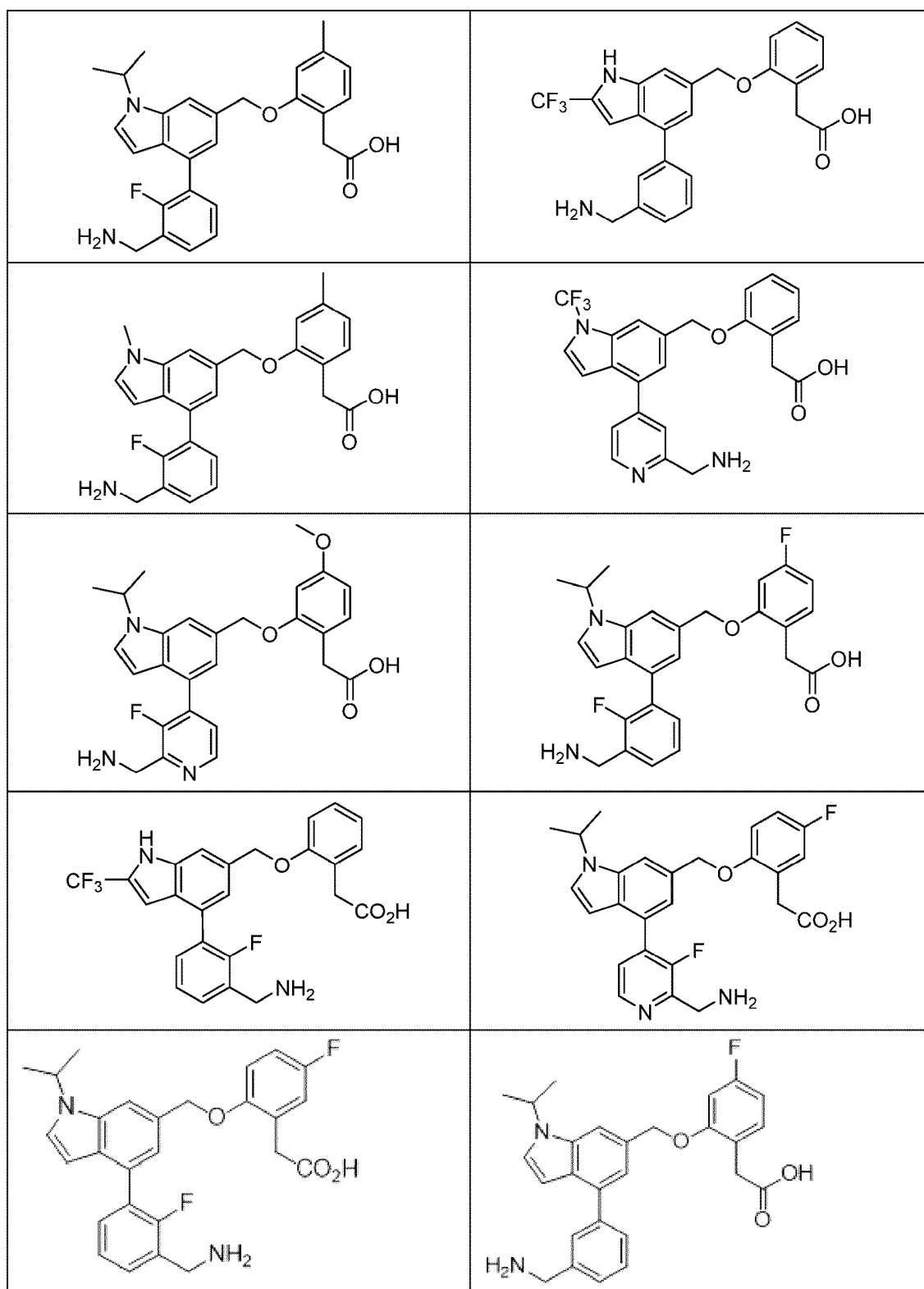
5 19. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :

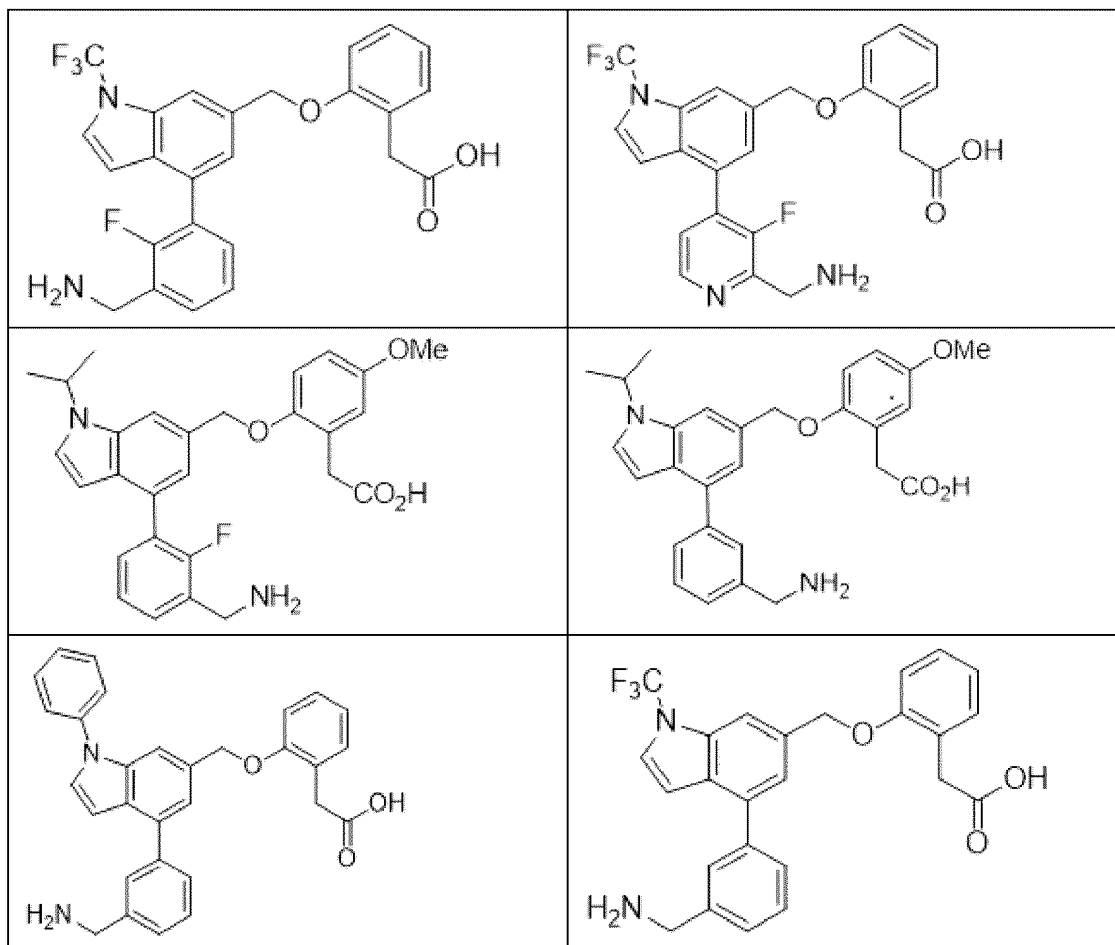


20. Composé selon la revendication 1, choisi dans le tableau suivant :

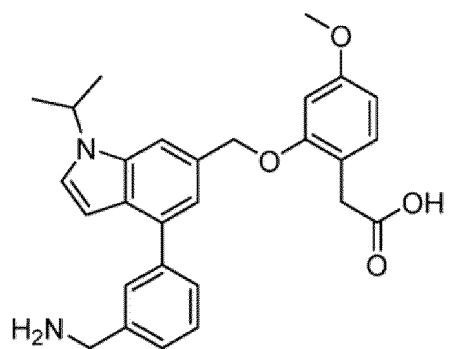




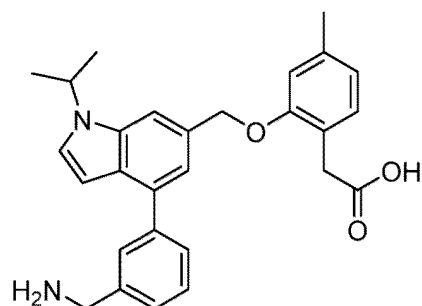




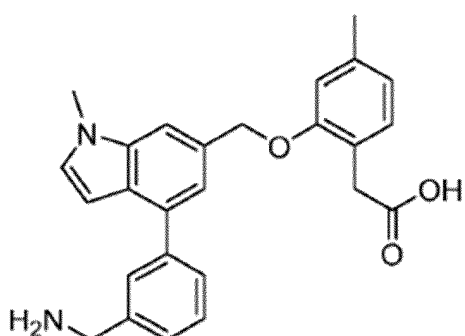
21. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :



22. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :



23. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule :



5 24. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un support pharmaceutiquement acceptable.

25. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé dans le
10 traitement ou la prévention d'une maladie ou d'un état pathologique, **caractérisé par** une activité aberrante du système du complément.

26. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 25, dans lequel la maladie ou l'état pathologique **caractérisé par** une activité aberrante du système du complément est un trouble immunologique ; ou est une maladie du système
15 nerveux central ; ou est une maladie neurodégénérative ou neurologique ; ou est une maladie rénale ; ou est une maladie cardiovasculaire.

27. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 25, dans lequel la maladie ou l'état pathologique **caractérisé par** une activité aberrante du système

du complément est choisi dans le groupe constitué par l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hémolytique et urémique atypique, le rejet de greffe d'organe, la myasthénie gravis, la neuromyéélite optique aiguë, la glomérulonéphrite membrano-proliférative, la glomérulonéphrite pariétoproliféra, la
5 maladie des agglutinines froides et le syndrome catastrophique des antiphospholipides.

28. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 25, dans lequel la maladie ou l'état **caractérisé par** une activité aberrante du système du complément est l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

