

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 62535 B1**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5025; A61K 31/519; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 17/00; C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 37/00; A61P 37/08; A61P 17/06**

-
- (21) N° Dépôt : **62535**
- (22) Date de Dépôt : **09.12.2021**
- (30) Données de Priorité : **10.12.2020 US 202063199160 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2021/084916 09.12.2021**
- (71) Demandeur(s) : **Astrazeneca AB 151 85 Södertälje, (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **TERSTIEGE, Ina ; SCHIESSER, Stefan ; XUE, Yafeng ; CHANG, Hui-Fang ; BERGGREN, Anna Ingrid Kristina**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21836097.2

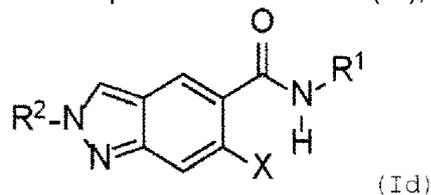
(54) Titre : **DÉRIVÉS DE N-(IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZIN-3-YL)-1-CYCLOHÉXYL-2H-INDAZOLE-5-CARBOXAMIDE ET DE N-(PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-1-CYCLOHÉXYL-2H-INDAZOLE-5-CARBOXAMIDE EN TANT QU'INHIBITEURS DE IRAK4 POUR LE TRAITEMENT DE L'ASTHME**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule (A), dans laquelle R1 est choisi parmi la formule (II) et la formule (III) et R2 est choisi parmi la formule (IV), la formule (V) et la formule (VI) utilisé en tant qu'inhibiteur d'IRAK4 destiné à être utilisé dans des méthodes de traitement, par exemple, de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cancer, les maladies inflammatoires et les maladies auto-inflammatoires/auto-immunes comme par exemple le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la myosite, le syndrome de Sjögren, la sclérose systémique, la goutte, l'endométriose, la dermatite atopique et le psoriasis. Les composés préférés selon la

présente invention sont par exemple : • N-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-cyclohexyl-2H-indazole-5-carboxamide, • N-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-cyclohexyl-2H-indazole-5-carboxamide, • N-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-1-azaspiro[4.5]décan-8-yl-2H-indazole-5-carboxamide, et • des dérivés de N-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-azaspiro[4.5]décan-8-yl-2H-indazole-5-carboxamide. Un exemple de composé selon la présente invention est, par exemple, le N-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((5r,8r)-1-méthyl-2-oxo-1-azaspiro[4.5]décan-8-yl)-2H-indazole-5-carboxamide (exemple 1) : formule (VII).

Revendications

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

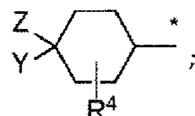


dans lequel :

R¹ est



R² est



R⁴ est H, Me, Et, alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué ou cycloalkyle en C₃-C₆ éventuellement substitué ;

Y est N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶ ou CONMe₂ ;

Z est H ;

X est OR⁷ ou NR⁸R⁹ ;

R⁵ est H, alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué ou cycloalkyle en C₃-C₆ éventuellement substitué ;

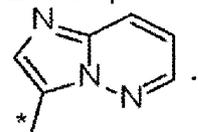
R⁶ est alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué, cycloalkyle en C₃-C₆ éventuellement substitué ou un N-hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué ;

R⁷ est Me, Et, isopropyle, n-propyle, cyclopropyle, cyclobutyle, un groupe alkyle en C₁-C₆, cycloalkyle en C₃-C₆ ou cycle à 4, 5 ou 6 chaînons contenant un hétéroatome choisi parmi O et N éventuellement substitué ;

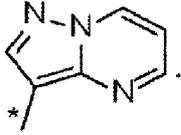
R⁸ et R⁹ sont indépendamment choisis parmi H, Me et alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué ou forment ensemble un cycloalkyle en C₃-C₆ éventuellement substitué ou un cycle à 4, 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué contenant un autre hétéroatome choisi parmi O et N ;

dans lequel les substituants éventuels de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ et R⁹, lorsqu'ils sont présents, sont indépendamment choisis parmi OH, alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, C(O)Me, amino, NHMe, NMe₂, F et Cl.

2. Composé selon la revendication 1 dans lequel R¹ est



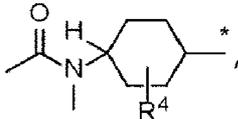
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel R¹ est



4. Composé selon une quelconque revendication précédente dans lequel X est OR⁷, éventuellement dans lequel R⁷ est Me.

5. Composé selon une quelconque revendication précédente dans lequel R⁵ est H, alkyle en C₁-C₆ ou cycloalkyle en C₃-C₆.

6. Composé selon une quelconque revendication précédente dans lequel R² est



éventuellement dans lequel R⁴ est H.

7. Composé de formule (Id) selon la revendication 1 choisi parmi :

le *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-méthoxy-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-méthoxy-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*r*,4*r*)-4-(cyclopropanecarboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*s*,4*s*)-4-(cyclopropanecarboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-cyclopropoxy-2-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-cyclopropoxy-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-méthyl-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

le *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-méthyl-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

le 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hydroxy-*N*-méthylpropanamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hydroxy-*N*-méthylpropanamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-méthoxy-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-méthyl-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

le 6-méthoxy-2-((1*S*,2*S*,4*R*^{*})-2-méthyl-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

le 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hydroxy-*N*-méthylpropanamido)cyclohexyl)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hydroxy-*N*-méthylpropanamido)cyclohexyl)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 6-méthoxy-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-méthylcyclopropanecarboxamido)cyclohexyl)-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*r*,3*R*)-3-hydroxy-*N*-méthylcyclobutane-1-carboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*R*,4*r*)-4-((1*s*,3*S*)-3-hydroxy-*N*-méthylcyclobutane-1-carboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*r*,4*r*)-4-(2-hydroxy-*N*,2-diméthylpropanamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hydroxy-*N*-méthylbutanamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hydroxy-*N*-méthylbutanamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

le *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*R*)-3-hydroxy-*N*-méthylcyclopentane-1-carboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

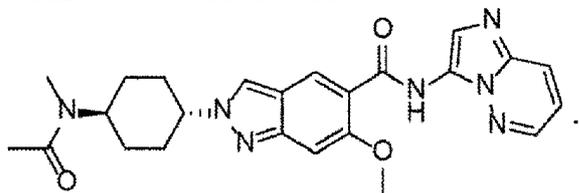
le *rel*-2-((1*R*,4*r*)-4-((1*R*,3*S*)-3-hydroxy-*N*-méthylcyclopentane-1-carboxamido)cyclohexyl)-6-méthoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-2*H*-indazole-5-carboxamide - isomère 1 ou isomère 2 ;

le 2-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-3-hydroxy-*N*-méthylpyrrolidine-1-carboxamido)cyclohexyl)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

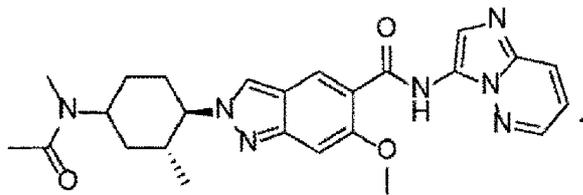
le 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-3-hydroxy-*N*-méthylpyrrolidine-1-carboxamido)cyclohexyl)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2*H*-indazole-5-carboxamide ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

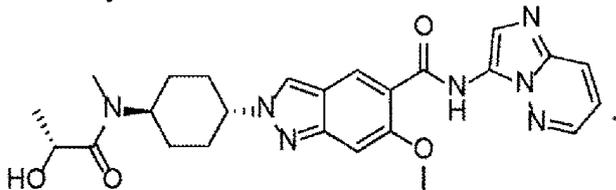
8. Composé de formule (Id) selon la revendication 1 qui est le *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*r*,4*r*)-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide



9. Composé de formule (Id) selon la revendication 1 qui est l'isomère 2 du *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2-((1*R*,2*R*,4*R*^{*})-2-méthyl-4-(*N*-méthylacétamido)cyclohexyl)-2*H*-indazole-5-carboxamide



10. Composé de formule (Id) selon la revendication 1 qui est le 2-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-hydroxy-*N*-méthylpropanamido)cyclohexyl)-*N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-6-méthoxy-2*H*-indazole-5-carboxamide



11. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (Id) selon une quelconque revendication précédente et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé de formule (Id) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destiné à être utilisé en tant que médicament.

13. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 12 destiné à être utilisé dans le traitement de maladies respiratoires telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'un cancer, de maladies inflammatoires et de maladies auto-inflammatoires/auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, une myosite, le syndrome de Sjögren, la sclérose systémique, la goutte, l'endométriase, la dermatite atopique et le psoriasis.

14. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 12, l'utilisation étant destinée au traitement d'une malignité hématologique choisie parmi la macroglobulinémie de Waldenström (MW), un lymphome non hodgkinien (LNH), un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), un lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC), un lymphome de la zone marginale splénique (LZMS), un lymphome à petits lymphocytes (LPL), des leucémies (une leucémie lymphoïde chronique (LLC)) et une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI-IgM+).

15. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 12, l'utilisation étant destinée au traitement de l'asthme, de la bronchopneumopathie chronique obstructive, du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde, d'une myosite, du syndrome de Sjögren, de la sclérose systémique, de la goutte, de l'endométriase, de la dermatite atopique ou du psoriasis.