

(12) BREVET D'INVENTION

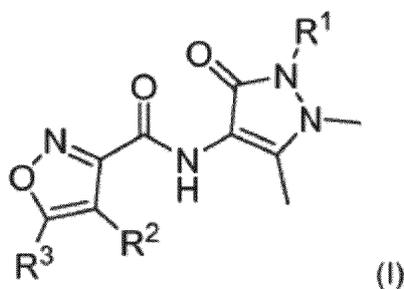
- (11) N° de publication : **MA 39983 B1**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4155; A61K 31/422; A61P 11/00; C07D 413/14; A61P 19/08; A61P 9/12; C07D 413/12; A61P 19/02**

-
- (21) N° Dépôt : **39983**
- (22) Date de Dépôt : **14.05.2015**
- (30) Données de Priorité : **14.05.2014 EP 14168303**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/030817 14.05.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **SANDHAM, David Andrew ; AHMED, Mahbub ; D'SOUZA, Anne-Marie ; SMITH, Nichola ; TROXLER, Thomas Josef ; BALA, Kamlesh Jagdis ; BREARLEY, Andrew ; DALE, James ; PORTER, David ; TAYLOR, Jessica Louise ; TAYLOR, Roger John ; WRIGGLESWORTH, Joe ; PULZ, Robert Alexander ; ROONEY, Lisa Ann ; SHAW, Duncan**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15725195.0**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE CARBOXAMIDE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci; un procédé de fabrication de composés de l'invention et leurs utilisations thérapeutiques. La présente invention concerne, en outre, une combinaison de principes pharmacologiquement actifs et une composition pharmaceutique.

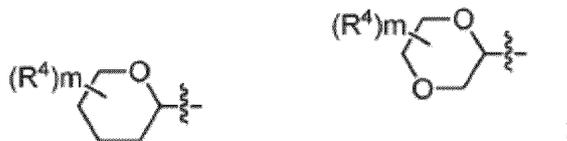
Revendications

1. Composé de formule (I)



- 5 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant,
R¹ étant (C₃-C₆)alkyle ou (C₃-C₆)cycloalkyle ;
R² étant méthyle ;
R³ étant choisi parmi (C₆-C₁₀)alkyle ramifié, (C₆-
C₁₀)alcényle ramifié, (C₅-C₈)cycloalcényle, (C₅-
10 C₈)cycloalkyle, et Het ; le (C₅-C₈)cycloalcényle ou
le (C₅-C₈)cycloalkyle étant non substitué ou étant
substitué par un, deux, trois ou quatre substituants
R⁴ ; et Het étant substitué par un, deux, trois ou
15 quatre substituants R⁴ ;
chaque R⁴ étant indépendamment choisi parmi
halogéno, (C₁-C₄)alkyle, halogéno(C₁-C₄)alkyle, (C₁-
C₄)alcoxy, et halogéno(C₁-C₄)alcoxy ; ou
deux groupes R⁴, lorsqu'ils sont fixés au même atome
de carbone, pouvant être pris ensemble avec l'atome
20 de carbone auquel ils sont fixés pour former un
cycle cyclopentyle, tétrahydrofurane ou dioxolane ;
Het étant un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons
totalement saturé ou partiellement saturé

- comprenant a) 1 atome d'oxygène en position 2 ou 3,
ou b) 2 atomes d'oxygène en positions 2 et 5, ou en
positions 2 et 6, la numération étant faite par
rapport au point de fixation ; et
- 5 (C₅-C₈)cycloalkyle pouvant être un cycle
monocyclique ou un système cyclique ponté contenant
5, 6, 7 ou 8 atomes de carbone.
2. Composé selon la revendication 1 ou sel
10 pharmaceutiquement acceptable correspondant, R¹
étant iso-propyle, cyclobutyle ou cyclohexyle.
3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication
2, ou sel pharmaceutiquement acceptable
15 correspondant, R³ étant choisi parmi 2,2-
diméthylpentyle, 2,2-diméthylpent-2-ényle,
cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle,
tétrahydropyrannyle, dihydropyrannyle, dioxannyle,
tétrahydrofurannyle, dioxolannyle et
20 bicyclo[2.2.2]octanyle ; le cycle cyclopentyle,
cyclohexyle, cyclohexényle, ou
bicyclo[2.2.2]octanyle étant non substitué ou étant
substitué par un, deux, trois ou quatre substituants
R⁴ ; et le cycle tétrahydropyrannyle,
25 dihydropyrannyle, dioxannyle, tétrahydrofurannyle,
ou dioxolannyle étant substitué par un, deux, trois
ou quatre substituants R⁴ ; et
chaque R⁴ étant indépendamment choisi parmi
halogéno, (C₁-C₄)alkyle, halogéno(C₁-C₄)alkyle, (C₁-
30 C₄)alcoxy, et halogéno(C₁-C₄)alcoxy ; ou
deux groupes R⁴, lorsqu'ils sont fixés au même atome
de carbone, pouvant être pris ensemble avec l'atome
de carbone auquel ils sont fixés pour former un
cycle tétrahydrofurane ou dioxolane.
- 35
4. Composé selon une quelconque revendication
précédente, ou sel pharmaceutiquement acceptable
correspondant, R³ étant



ou

et m étant 1, 2, 3 ou 4.

5. Composé selon une quelconque revendication
5 précédente, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, chaque R⁴ étant indépendamment choisi parmi méthyle, iso-propyle, tert-butyle et méthoxy.
6. Composé selon la revendication 1 qui est choisi dans
10 le groupe constitué par :
- [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4-isopropylcyclohex-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;
- N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
15 pyrazol-4-yl)-5-(6-éthyl-4-méthylcyclohex-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
- N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
pyrazol-4-yl)-5-(6,6-diméthylcyclohex-1-én-1-yl)-
4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
- 20 [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4-éthylcyclohex-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;
- [5-(4-(tert-butyl)cyclohex-1-én-1-yl)-N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
25 pyrazol-4-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;
- [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(4-méthylcyclohex-1-én-1-yl)isoxazole-3-carboxamide] ;
- 5-(cyclohept-1-en-1-yl)-N-(2-cyclohexyl-1,5-
30 diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
- [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(4-(trifluorométhyl)cyclohex-1-én-1-yl)isoxazole-3-
35 carboxamide] ;

N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(spiro[4.5]déc-7-én-8-yl)isoxazole-3-carboxamide ;

5 [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(1-oxaspiro[4.5]déc-7-én-8-yl)isoxazole-3-carboxamide] ;

N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4-diméthylcyclohex-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

10 N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4-diméthylcyclopent-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

[N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(2-oxaspiro[4.5]déc-7-én-8-yl)isoxazole-3-carboxamide] ;

15 [N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4-isopropoxycyclohex-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;

20 N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4-diméthylcyclohexyl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

[N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3,3-diméthylcyclopentyl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;

25 N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3,3-diméthylbutyl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

(Z)-N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3,3-diméthylbut-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

30 (E)-N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-5-(3,3-diméthylbut-1-én-1-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

5-cyclohexyl-N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

35 N-(2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-4-méthyl-5-(1,4-

dioxaspiro[4.5]décan-8-yl) isoxazole-3-carboxamide ;

5- (6- (tert-butyl) -4-méthoxytétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

5- (6- (tert-butyl) -4-méthoxytétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-cyclobutyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

5- (6- (tert-butyl) tétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-cyclobutyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

5- (6- (tert-butyl) tétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

5- (6- (tert-butyl) tétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-isopropyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -5- (6-isopropyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;

N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthyl-5- (6-méthyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl) isoxazole-3-carboxamide ;

N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthyl-5- ((2R,3S) -3,5,5-triméthyl-1,4-dioxan-2-yl) isoxazole-3-carboxamide ;

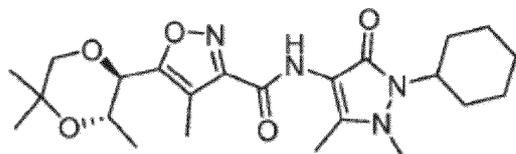
[5- (4-bromo-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl) -N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide] ;

N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthyl-5- (5-méthyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl) isoxazole-3-carboxamide ;

N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) -4-méthyl-5- (5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl) isoxazole-3-carboxamide ;

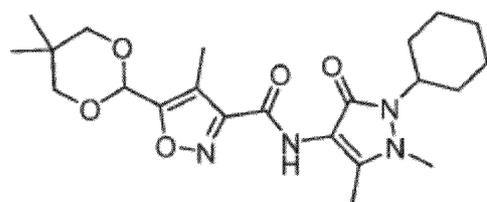
5- (4- (2-bromopropan-2-yl) tétrahydrofuran-2-yl) -N-
 (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
 N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 5 pyrazol-4-yl) -5- (4-isopropyltétrahydrofuran-2-yl) -
 4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
 5- (4- (tert-butyl) -1,3-dioxolan-2-yl) -N- (2-
 cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 pyrazol-4-yl) -4-méthylisoxazole-3-carboxamide ;
 10 N- (2-cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 pyrazol-4-yl) -5- (5,5-diméthyl-1,3-dioxan-2-yl) -4-
 méthylisoxazole-3-carboxamide ;
 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

15 7. Composé selon la revendication 1 qui est le N- (2-
 cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 pyrazol-4-yl) -4-méthyl-5- ((2R,3S)-3,5,5-triméthyl-
 1,4-dioxan-2-yl) isoxazole-3-carboxamide possédant
 la formule suivante :



20 , ou sel
 pharmaceutiquement acceptable correspondant.

8. Composé selon la revendication 1 qui est le N- (2-
 cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-
 25 pyrazol-4-yl) -5- (5,5-diméthyl-1,3-dioxan-2-yl) -4-
 méthylisoxazole-3-carboxamide possédant la formule
 suivante :



30 , ou sel
 pharmaceutiquement acceptable correspondant.

9. Composé selon la revendication 1 qui est le N- (2-
 cyclohexyl-1,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou 7 à 9 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement d'un trouble ou d'une maladie choisi(e) parmi un glaucome, une télangiectasie hémorragique héréditaire (THH), une protéinurie, une cicatrisation de blessure, une BPCO et l'asthme.
- 5
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou 7 à 9 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 13, la fibrose étant une fibrose pulmonaire idiopathique.
- 10