



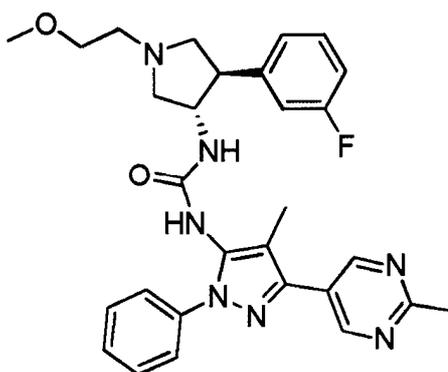
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40434 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61K 45/06; A61K 9/00; C07D 405/14; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 207/16**
- (43) Date de publication : **30.09.2019**

- 
- (21) N° Dépôt : **40434**
- (22) Date de Dépôt : **14.05.2015**
- (30) Données de Priorité : **15.05.2014 US 201461993426 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/030795 14.05.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15726455.7
- (71) Demandeur(s) : **Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street Boulder, CO 80301 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ALLEN, Shelley ; ANDREWS, Steven W. ; BAER, Brian ; CRANE, Zackary ; LIU, Weidong ; WATSON, Daniel John**
- (74) Mandataire : **H & H IP LAW**
- 
- (54) Titre : **1-((3S,4R)-4-(3-FLUOROPHÉNYL)-1-(2-MÉTHOXYÉTHYL)PYRROLIDIN-3-YL)-3-(4-MÉTHYL-3-(2-MÉTHYLPYRIMIDIN-5-YL)-1-PHÉNYL-1H-PYRAZOL-5-YL)URÉE COMME INHIBITEUR DE LA KINASE TRKA**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne le composé (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, qui est un inhibiteur de la kinase TrkA et qui est utile dans le traitement de maladies qui peuvent être traitées par un inhibiteur de la kinase TrkA, telles que la douleur, le cancer, l'inflammation et les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, certaines maladies infectieuses, le syndrome de Sjogren, l'endométriose, la neuropathie périphérique diabétique, la prostatite, le syndrome de la douleur pelvienne, les maladies liées à un déséquilibre de la régulation du remodelage osseux et les maladies résultant d'une signalisation aberrante du facteur de croissance du tissu conjonctif.

## REVENDICATIONS

1. Composé, à savoir :



- 5 la 1-((3S,4R)-4-(3-fluorophényl)-1-(2-méthoxyéthyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-méthyl-3-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-1-phényl-1H-pyrazol-5-yl)urée ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé  
10 représente un sel dichlorhydrate de la 1-((3S,4R)-4-(3-fluorophényl)-1-(2-méthoxyéthyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-méthyl-3-(2-méthylpyrimidin-5-yl)-1-phényl-1H-pyrazol-5-yl)urée.

3. Composition pharmaceutique, qui comprend un composé selon la  
15 revendication 1 ou 2 et un diluant ou un support pharmaceutiquement acceptable.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, dans  
laquelle ladite composition pharmaceutique est formulée pour une  
20 administration par voie orale ; de préférence, ladite composition pharmaceutique se présente sous la forme d'un comprimé ou d'une capsule.

5. Composé selon la revendication 1 ou 2, pour son utilisation en  
thérapie.

6. Composé selon la revendication 1 ou 2, pour son utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble choisi parmi le groupe constitué par la douleur, un cancer, une inflammation ou une maladie inflammatoire, des  
5 maladies neurodégénératives, une infection par *Trypanosoma cruzi*, le syndrome de Sjogren, l'endométriose, une neuropathie périphérique diabétique, la prostatite, le syndrome de douleur pelvienne, des maladies apparentées à un déséquilibre de la régulation du remodelage osseux, et des maladies résultant d'une signalisation aberrante du facteur de croissance du tissu conjonctif.

10

7. Composé pour son utilisation selon la revendication 6, dans lequel la maladie ou le trouble traité est la douleur.

8. Composé pour son utilisation selon la revendication 7, dans lequel ladite douleur est une douleur chronique, de préférence une douleur dorsale  
15 chronique.

9. Composé pour son utilisation selon la revendication 7, dans lequel ladite douleur est une douleur aiguë.

20

10. Composé pour son utilisation selon la revendication 7, dans lequel ladite douleur est choisie parmi le groupe constitué par une douleur neuropathique, une douleur inflammatoire, une douleur associée à un cancer, une douleur associée à une fracture osseuse et une douleur associée à une  
25 opération chirurgicale.

11. Composé pour son utilisation selon la revendication 10, dans lequel ladite douleur neuropathique est une douleur associée à une neuropathie périphérique diabétique.

30

12. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, en combinaison avec une quantité efficace d'au moins

un agent thérapeutique supplémentaire choisi parmi le groupe constitué par des composés anti-inflammatoires, des stéroïdes, des analgésiques, des opioïdes, des antagonistes du récepteur au peptide lié au gène de calcitonine, des modulateurs des canaux ioniques sélectifs pour un sous-type, des  
5 anticonvulsifs, des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, des inhibiteurs de kinase de la famille JAK, et des antidépresseurs tricycliques.

13. Composé pour son utilisation selon la revendication 12, dans  
10 lequel l'analgésique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (NSAID).

14. Composé pour son utilisation selon la revendication 6, dans lequel  
15 ladite maladie est une maladie inflammatoire, sélectionnée de préférence parmi le groupe constitué par des maladies inflammatoires des poumons, la cystite interstitielle, le syndrome de la vessie douloureuse, des maladies intestinales inflammatoires et des maladies cutanées inflammatoires.

15. Composé pour son utilisation selon la revendication 14, en  
20 combinaison avec une quantité efficace d'un ou de plusieurs agents supplémentaires choisis parmi le groupe constitué par des agents anti TNF, des médicaments antifolate et antimétabolite, et des inhibiteurs ciblés de kinase.

16. Composé pour son utilisation selon la revendication 15, en  
25 combinaison avec une quantité efficace d'un ou de plusieurs agents supplémentaires choisis parmi le groupe constitué par l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pégol, le golimumab, l'étanercept, le méthotrexate, le ruxolitinib, le tofacitinib, le CYT387, le lestaurtinib, le pacritinib et le TG101348.

17. Composé pour son utilisation selon la revendication 6, dans lequel  
30 la maladie est une maladie résultant d'une signalisation aberrante du facteur de croissance du tissu conjonctif.

18. Composé pour son utilisation selon la revendication 17, dans lequel la maladie est choisie parmi le groupe constitué par le syndrome de Raynaud, la fibrose pulmonaire idiopathique, une cicatrisation (hypertrophique, chéloïde et analogues), la cirrhose, la fibrose endomyocardique, la fibrose atriale, la myélofibrose, la fibrose massive progressive (pulmonaire), la fibrose systémique néphrogénique, la sclérodermie, la sclérose systémique, l'arthrofibrose et la fibrose oculaire.

19. Composé pour son utilisation selon la revendication 6, dans lequel ladite maladie est un cancer.

20. Composé pour son utilisation selon la revendication 19, dans lequel ledit cancer est un cancer possédant un dysfonctionnement de la TrkA.

21. Composé pour son utilisation selon la revendication 20, dans lequel le dysfonctionnement de la TrkA comprend une ou plusieurs translocations ou inversions de chromosomes donnant lieu à des fusions du gène de la TrkA.

22. Composé pour son utilisation selon la revendication 21, dans lequel la fusion du gène TrkA est une fusion LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, TP53-TrkA, RNF213-TrkA, RABGAP1L-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA ou TPR-TrkA.

23. Composé pour son utilisation selon la revendication 22, dans lequel ledit cancer est un cancer du poumon non à petites cellules, un carcinome thyroïdien papillaire, un glioblastome multiforme, un carcinome colorectal, un mélanome, un cholangiocarcinome ou un sarcome.

24. Composé pour son utilisation selon la revendication 20, dans lequel le dysfonctionnement de la TrkA comprend une ou plusieurs délétions, insertions ou mutations dans la protéine TrkA, ledit cancer représentant de préférence une leucémie myéloïde aiguë, un carcinome neuroendocrinien à grandes cellules ou un neuroblastome.

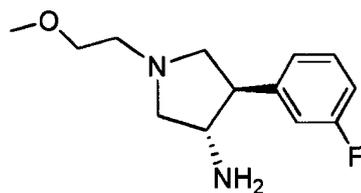
25. Composé pour son utilisation selon la revendication 20, dans lequel le dysfonctionnement de la TrkA représente une surexpression de la TrkA de type sauvage (activation autocrine), ledit cancer représentant de préférence un carcinome de la prostate, un neuroblastome, un carcinome pancréatique, un mélanome, un carcinome des cellules squameuses de la tête et du cou ou un carcinome gastrique.

26. Composé pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 à 25 en combinaison avec une quantité efficace d'au moins un agent thérapeutique supplémentaire choisi parmi une ou plusieurs thérapies supplémentaires ou bien un ou plusieurs agents chimiothérapeutiques supplémentaires, ladite thérapie supplémentaire ou ledit agent chimiothérapeutique supplémentaire étant de préférence sélectionné parmi une radiothérapie, des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques, des agents thérapeutiques ciblés sur la tyrosine kinase, des modulateurs de l'apoptose, des inhibiteurs de la transduction des signaux, des thérapies ayant pour cible le système immunitaire et des thérapies ayant pour cible l'angiogenèse.

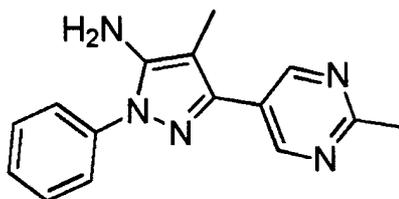
27. Composé pour son utilisation selon la revendication 26, dans lequel ledit agent chimiothérapeutique est choisi parmi des agents thérapeutiques ciblés sur la tyrosine kinase.

28. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, qui comprend le fait de :

(a) faire réagir un composé répondant à la formule II-A :

**II-A**

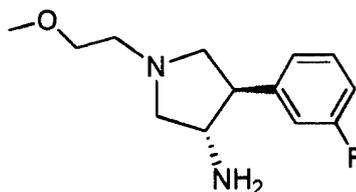
avec un composé répondant à la formule III :

**III**

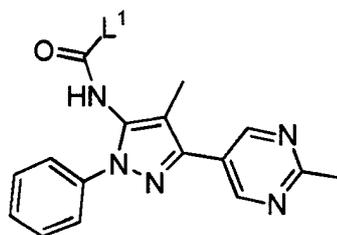
en présence de carbonyldiimidazole ou de triphosgène et d'une base ; ou

5

(b) faire réagir un composé répondant à la formule II-A :

**II-A**

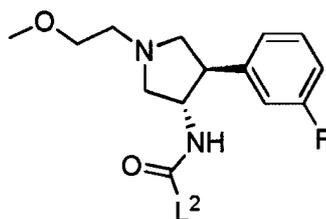
avec un composé répondant à la formule IV :

**IV**

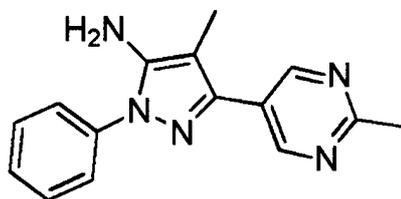
dans laquelle L<sup>1</sup> représente un groupe sortant, en présence d'une base ; ou

10

(c) faire réagir un composé répondant à la formule V :

**V**

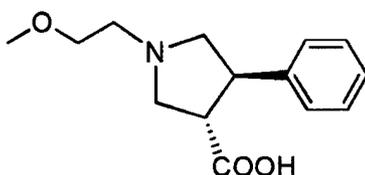
dans laquelle  $L^2$  représente un groupe sortant, avec un composé répondant à la formule III :



III

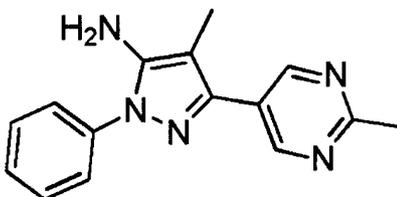
en présence d'une base ; ou

- 5 (d) faire réagir un composé répondant à la formule VI :



VI

avec de l'azide de diphenylphosphoryle pour obtenir un produit intermédiaire, avant la mise en réaction du produit intermédiaire avec un composé répondant à la formule III :

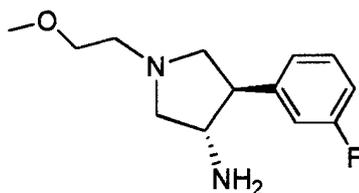


III

10

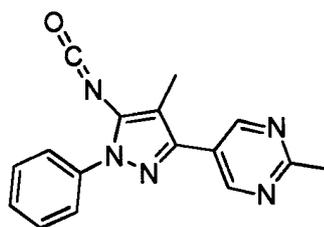
en présence d'une base ; ou

- (e) faire réagir un composé répondant à la formule II-A :



II-A

avec un composé répondant à la formule VII :



VII

en présence d'une base ; et

éliminer les groupes de protection s'ils sont présents et préparer de manière facultative un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.