



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40580 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4375; C07D 471/04; A61P 11/00**
- (43) Date de publication : **28.09.2018**

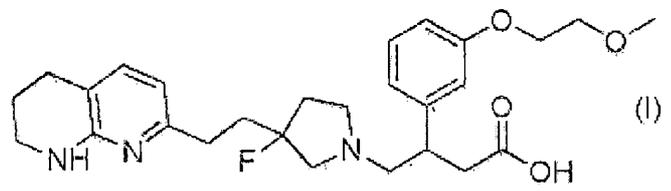
-
- (21) N° Dépôt : **40580**
- (22) Date de Dépôt : **22.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **26.09.2014 GB 201417002**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/071776 22.09.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15767475.5**
- (71) Demandeur(s) : **GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **ANDERSON, Niall Andrew ; PRITCHARD, John Martin ; CAMPBELL-CRAWFORD, Matthew Howard James ; HANCOCK, Ashley Paul ; REDMOND, Joanna Mary**
- (74) Mandataire : **SABA & CO. TMP**

-
- (54) Titre : **DERIVES DE NAPHTHYRIDINE EN TANT QU'ANTAGONISTES D'ALPHA V BETA 6 INTEGRIN POUR LE TRAITEMENT DES TROUBLES FIBROTIQUES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule (I), ce dernier étant un acide 4-(3-Fluoro-3-(2-(5, 6, 7, 8-tétrahydro-1, 8-naphthyridin-2-yl) éthyl) pyrrolidin-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy) phényl) butanoïque, ou un sel de ce dernier.

REVENDICATIONS

1. Composé de la formule (I):

5

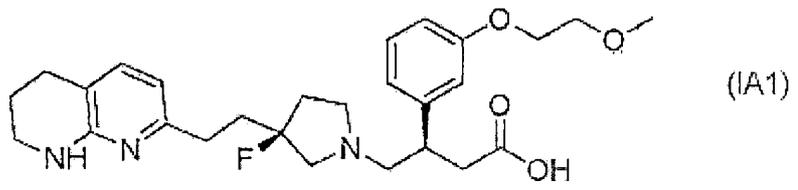


10

qui est l'acide 4-(3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé de la formule (I) tel que revendiqué dans la revendication 1, répondant à une formule choisie entre les formules (IA1), (IA2), (IA3) et (IA4) :

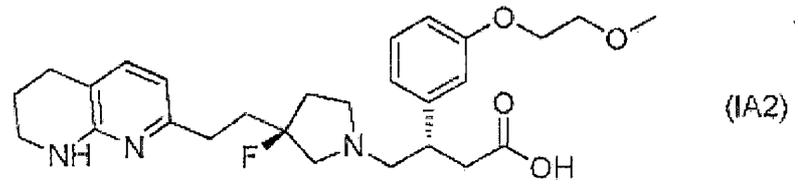
15



20

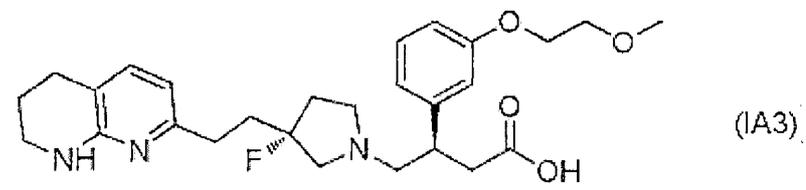
qui est l'acide (R)-4-((S)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque ;

25



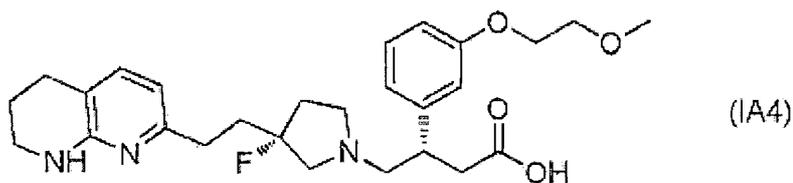
30

qui est l'acide (S)-4-((S)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque ;



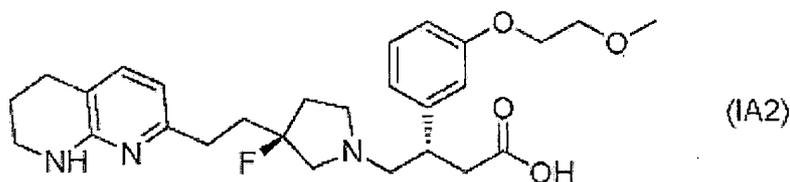
35

qui est l'acide (R)-4-((R)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque ; et :



5 qui est l'acide (S)-4-((R)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10 3. Composé de la formule (I) tel que revendiqué dans la revendication 1, répondant à une formule



15 qui est l'acide (S)-4-((S)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)butanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20 4. Composé de la formule (I) tel que revendiqué dans la revendication 1, qui est un sel maléate d'acide (S)-4-((S)-3-fluoro-3-(2-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridine-2-yl)-éthyl)pyrrolidine-1-yl)-3-(3-(2-méthoxyéthoxy)phényl)-butanoïque.

25 5. Composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destiné à être utilisé en thérapie.

30 6. Composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie fibrotique.

35 7. Composé de la formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destiné à être utilisé selon la revendication 6, la maladie fibrotique étant une fibrose pulmonaire.

8. Composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destiné à être utilisé dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

5 9. Composition pharmaceutique comprenant un composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

10 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, sous une forme adaptée pour l'administration orale.

11. Combinaison comprenant un composé de la formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et au moins un
15 autre agent pharmaceutiquement actif.

12. Combinaison selon la revendication 11, destinée à être utilisée en thérapie.

13. Combinaison selon la revendication 11, ou combinaison destinée à être utilisée selon la revendication
20 12, dans laquelle un inhibiteur de synthèse de TGF β , par exemple la pirfénidone, est l'autre agent pharmaceutiquement actif.

14. Combinaison selon la revendication 11, ou combinaison destinée à être utilisée selon la revendication
25 12, dans laquelle le nintédanib (BIBF-1120) est l'autre agent pharmaceutiquement actif.

15. Combinaison selon la revendication 11 ou combinaison destinée à être utilisée selon la revendication
30 12, dans laquelle un anticorps anti- $\alpha_v\beta_6$ est l'autre agent pharmaceutiquement actif.