



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40581 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4412; C07D 213/69; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.06.2019**

- 
- (21) N° Dépôt : **40581**
- (22) Date de Dépôt : **09.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **10.09.2014 WO PCT/CN2014/086197**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/056905 09.09.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15767599.2**
- (71) Demandeur(s) : **GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **DEMARTINO, Michael P. ; GUAN, Huiping Amy**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

---

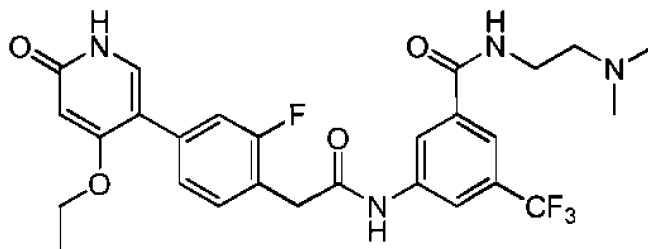
(54) Titre : **DÉRIVÉS PYRIDONE UTILISÉS COMME INHIBITEURS DE LA KINASE RÉARRANGÉE AU COURS DE LA TRANSFECTION (RET)**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés qui sont des inhibiteurs de la kinase réarrangée au cours de la transfection (RET), des compositions pharmaceutiques les contenant, des procédés pour leur préparation et leur utilisation en thérapie, seule ou en combinaison, pour la normalisation de la sensibilité gastro-intestinale. troubles de la motilité et / ou de la sécrétion et / ou de l'abdomen et / ou traitements associés à des affections liées à un dysfonctionnement de la RET ou dans lesquels la modulation de l'activité de la RET peut avoir un bénéfice thérapeutique, y compris, sans limitation, toutes les classifications du syndrome du côlon irritable (SCI), y compris la diarrhée - selles dominantes, constipation prédominante ou en alternance, ballonnements fonctionnels, constipation fonctionnelle, diarrhée fonctionnelle, troubles intestinaux fonctionnels non précisés, syndrome de la douleur abdominale fonctionnelle, constipation idiopathique chronique, troubles œsophagiens fonctionnels, troubles gastroduodénaux fonctionnels, douleurs anorectales fonctionnelles, maladie intestinale inflammatoire, maladie évolutive de l'intestin, prolifération maladies telles cancer du poumon non à petites cellules,

carcinome hépatocellulaire, cancer colorectal, cancer médullaire de la thyroïde, cancer de la thyroïde folliculaire, cancer de la thyroïde anaplasique, cancer de la thyroïde papillaire, tumeurs au cerveau, cancer de la cavité péritonéale, tumeurs solides, autres cancers du poumon, cancers de la tête et du cou, gliomes, neuroblastomes, syndrome de Von Hippel-Lindau et tumeurs du rein, cancer du sein, cancer de la trompe de Fallope, cancer de l'ovaire, cancer à cellules transitionnelles, cancer de la prostate, cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne, cancer des voies biliaires, adénocarcinome et tout cancer avec une activité accrue de la kinase Ret.

## REVENDEICATIONS

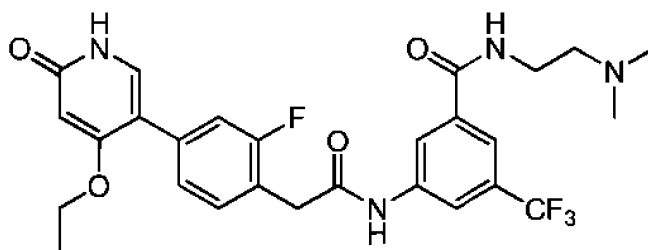
1. Composé qui est le *N*-(2-(diméthylamino)éthyl)-3-(2-(4-(4-éthoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-fluorophényl)acétamido)-5-(trifluorométhyl)benzamide, représenté par la Formule (I) :



(I),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-(diméthylamino)éthyl)-3-(2-(4-(4-éthoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-fluorophényl)acétamido)-5-(trifluorométhyl)benzamide, représenté par la Formule (I) :



(I).

3. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 1 qui est sélectionné parmi le groupe constitué par le sel d'acide chlorhydrique, le sel d'acide aspartique, le sel d'acide hippurique, et le sel d'acide phosphorique.

4. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 1 qui est le sel d'acide chlorhydrique.

5. Sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 4 qui est sous une forme cristalline.

6. Sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 5, dans lequel la forme cristalline est le sel d'acide chlorhydrique anhydre caractérisé par un profil de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant au moins trois angles de diffraction, quand elle est

mesurée en utilisant un rayonnement  $K_{\alpha}$  du Cu, sélectionné parmi un groupe constitué par environ 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1, et 28,2 degrés  $2\theta$ .

7. Sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 5, dans lequel la forme cristalline est le sel d'acide chlorhydrique anhydre caractérisé par un profil de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) comprenant des angles de diffraction, quand elle est mesurée en utilisant un rayonnement  $K_{\alpha}$  du Cu, d'environ 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, et 26,9 degrés  $2\theta$ .

8. Sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 5, dans lequel la forme cristalline est caractérisée par un profil de diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) substantiellement selon la Figure 9.

9. Composition pharmaceutique comprenant le composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 destiné à être utilisé en thérapie.

11. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 10 dans lequel la thérapie est pour une maladie sélectionnée parmi le groupe constitué par le syndrome du côlon irritable, la douleur associée au syndrome du côlon irritable, la constipation fonctionnelle, la diarrhée fonctionnelle, la constipation idiopathique chronique, le syndrome fonctionnel de douleur abdominale, la douleur fonctionnelle anorectale, et la maladie inflammatoire de l'intestin.

12. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 11 dans lequel la maladie est le syndrome du côlon irritable.

13. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 11 dans lequel la maladie est la douleur associée au syndrome du côlon irritable.

14. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 11 dans lequel la maladie est le syndrome fonctionnel de douleur abdominale.

MA

40581B1

15. Combinaison

- a) d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8 ; et
- b) d'un ou plusieurs autres agents thérapeutiques.