

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40955 B1**
(43) Date de publication : **30.11.2018**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61K 31/444;
A61K 31/497; C07D 417/12;
A61P 25/28; C07D 401/12;
C07D 413/12; A61K 31/506**

(21) N° Dépôt :
40955

(22) Date de Dépôt :
09.11.2015

(30) Données de Priorité :
10.11.2014 DK 201400648

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/076015 09.11.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15805109.4

(71) Demandeur(s) :
H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9 2500 Valby (DK)

(72) Inventeur(s) :
JUHL, Karsten ; MARIGO, Mauro ; TAGMOSE, Lena

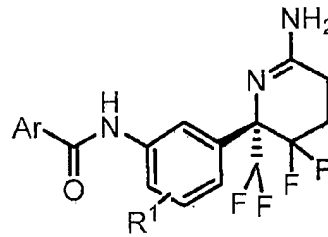
(74) Mandataire :
SABA & CO. TMP

(54) Titre : **2-AMINO-6-(DIFLUOROMÉTHYL)-5,5-DIFLUORO-6-PHÉNYL-3,4,5,6-TÉTRAHYDROPYRIDINES COMME INHIBITEURS DE BACE1**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de Formule (I) qui sont des inhibiteurs de l'enzyme BACE1. Différents aspects de l'invention concernent des compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés, ainsi que les utilisations de ces composés dans le traitement de troubles dans lesquels la réduction de dépôts de bêta-amyloïdes est bénéfique, tels que la maladie d'Alzheimer.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I

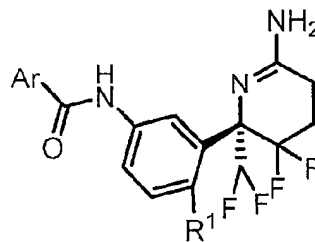


Formule I

dans lequel Ar est sélectionné dans le groupe constitué de phényle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, et où l'Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi halogène, CN, alkyle en C₁-C₆, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, fluoroalkyle en C₁-C₆ ou alcoxy en C₁-C₆; et

R¹ est hydrogène, halogène, fluoroalkyle en C₁-C₃ ou alkyle en C₁-C₃ ;
ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est de formule Ia



Formule Ia ;

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R¹ est F ou H.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel Ar est éventuellement substitué par un ou plusieurs F, Cl, Br, CN, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃ ou alcoxy en C₁-C₃.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel Ar est éventuellement du pyridyle substitué.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel Ar est éventuellement du pyrimidyle substitué.
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel Ar est éventuellement du pyrazinyle substitué.
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel Ar est éventuellement de l'oxazolyle substitué.
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel Ar est éventuellement du thiazolyle substitué.
10. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est sélectionné dans le groupe constitué de
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-chloropicolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-fluoropicolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-méthoxy-pyrazine-2-carboxamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-2-méthyl-oxazole-4-carboxamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-méthoxy-picolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-(difluorométhyl)pyrazine-2-carboxamide,

- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-cyanopicolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-4-méthylthiazole-2-carboxamide,
- 5 (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-méthoxy-pyrimidine-2-carboxamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-méthoxy-3-méthylpyrazine-2-carboxamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-10 4-fluorophényl)-5-cyano-3-méthylpicolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-bromopicolinamide,
- (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-(méthoxy-d3)picolinamide et
- 15 (S)-N-(3-(6-amino-2-(difluorométhyl)-3,3-difluoro-2,3,4,5-tétrahydropyridin-2-yl)-4-fluorophényl)-5-(méthoxy-d3)pyrazine-2-carboxamide ;
- ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque
20 des revendications 1 à 10 et un support pharmaceutiquement acceptable.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation en
thérapie.
- 25 13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie sélectionnée parmi la maladie d'Alzheimer (familiale ou sporadique), la maladie d'Alzheimer préclinique, la maladie d'Alzheimer prodromale, un trouble cognitif léger, le syndrome de Down et l'angiopathie amyloïde cérébrale.