

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 41038 B1**
(43) Date de publication : **31.10.2018**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61K 31/4545;
A61P 35/00; C07D 405/14;
C07D 401/12; C07D 401/14;
A61P 43/00**

(21) N° Dépôt :
41038

(22) Date de Dépôt :
30.09.2015

(30) Données de Priorité :
07.10.2014 US 201462060724 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/053098 30.09.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15777845.7

(71) Demandeur(s) :
Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)

(72) Inventeur(s) :
WOLFANGEL, Craig D. ; BEIGHT, Douglas W. ; COATES, David A. ; JOSEPH, Sajan ; MCMILLEN, William T. ; PARTHASARATHY, Saravanan ; PEI, Huaxing ; SAWYER, Jason Scott ; ZHAO, Gaiying

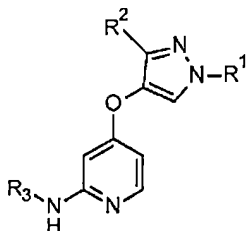
(74) Mandataire :
H & H CONSULTING LAW FIRM

(54) Titre : **COMPOSÉS D'AMINOPYRIDYLOXYPYRAZOLE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés daminopyridylooxpyrazole qui inhibent l'activité du récepteur 1 du facteur du croissance transformant beta (TGFpRI), des compositions pharmaceutiques comprenant les composés et des procédés d'utilisation des composés pour traiter le cancer du colon,mélanome carcinomehépatocellulaire, cancer rénal, glioblastome, cancer du pancréas, syndrome myélodysplasique, cancer du poumon et cancer gastrique et/ou la fibrose, de préférence cirrhose du foie et maladie rénale chronique.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule:



dans laquelle :

R¹ est un hydrogène, isopropyle, difluorométhyle, difluoroéthyle

ou cyclopropyle;

R² est un éthyle, tert-butyle, pyridin-2-yle, tétrahydropyran-4-yle, tétrahydrofuran-3-yle, cyclopropyle ou cyclobutyle ; et

R³ est un carbamoylphényle, pyridin-2-yle, (1-hydroxy-1-méthyléthyl)pyridinyle,

1-méthyl-2-oxo-1H-pyridin-4-yle, 1-méthylpyrazolyle, pyrazin-2-yle,

2-méthoxypyrimidin-4-yle, 1-méthyl-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yle, pyridazin-3-yle,

6-chloropyridazin-3-yle, 6-méthylpyridazin-3-yle ou 6-méthoxypyridazin-3-yle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

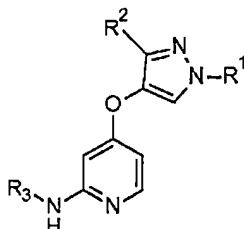
2. Composé selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[[4-{[1-cyclopropyl-3-(tétranhydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
3. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, qui est le 4-méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[[4-{[1-cyclopropyl-3-(tétranhydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol.

4. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 qui est un 4-méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[[4-[[1-cyclopropyl-3-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol cristallin.
5. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, qui est un 4-méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[[4-[[1-cyclopropyl-3-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol cristallin caractérisé par lediagramme de diffraction des rayons X sur poudre (rayonnement du Cu, λ -1,54060 Å) comprenant un pic à 17,8 ° avec un ou plusieurs des pics choisis dans le groupe constitué par 19,7°, 18,4° et 22,0° ($2\theta \pm 0.2^\circ$).
6. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un ou plusieurs excipients, supports ou diluants pharmaceutiquement acceptables.
7. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour une utilisation en thérapie.
8. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour une utilisation dans le traitement du cancer.
9. Composé ou sel pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel le cancer est choisi dans le groupe constitué par le cancer du côlon, le mélanome, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du rein, le glioblastome, le cancer du pancréas, le syndrome myélodysplasique, le cancer du poumon et le cancer de l'estomac.
10. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour une utilisation dans le traitement d'une fibrose.

11. Composé ou sel pour une utilisation selon la revendication 10, dans laquelle la fibrose est choisie dans le groupe constitué par la fibrose hépatique et la maladie rénale chronique.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule:



dans laquelle :

R¹ est un hydrogène, isopropyle, difluorométhyle, difluoroéthyle

ou cyclopropyle;

R² est un éthyle, tert-butyle, pyridin-2-yle, tétrahydropyran-4-yle, tétrahydrofuran-3-yle, cyclopropyle ou cyclobutyle ; et

R³ est un carbamoylphényle, pyridin-2-yle, (1-hydroxy-1-méthyléthyl)pyridinyle,

1-méthyl-2-oxo-1H-pyridin-4-yle, 1-méthylpyrazolyle, pyrazin-2-yle,

2-méthoxypyrimidin-4-yle, 1-méthyl-2-oxo-1H-pyrimidin-4-yle, pyridazin-3-yle,

6-chloropyridazin-3-yle, 6-méthylpyridazin-3-yle ou 6-méthoxypyridazin-3-yle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[(4-[[1-cyclopropyl-3-(tétranhydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl)amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
3. Composé ou sel selon la revendication 1 ou 2, qui est le 4- méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[(4-[[1-cyclopropyl-3-(tétranhydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl)amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol.

4. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 qui est un 4-méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[[4-[[1-cyclopropyl-3-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol cristallin.
5. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, qui est un 4-méthylbenzènesulfonate de 2-{4-[[4-[[1-cyclopropyl-3-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy]pyridin-2-yl]amino]pyridin-2-yl}propan-2-ol cristallin caractérisé par lediagramme de diffraction des rayons X sur poudre (rayonnement du Cu, λ -1,54060 Å) comprenant un pic à 17,8 ° avec un ou plusieurs des pics choisis dans le groupe constitué par 19,7°, 18,4° et 22,0° ($2\theta \pm 0.2^\circ$).
6. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un ou plusieurs excipients, supports ou diluants pharmaceutiquement acceptables.
7. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour une utilisation en thérapie.
8. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour une utilisation dans le traitement du cancer.
9. Composé ou sel pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel le cancer est choisi dans le groupe constitué par le cancer du côlon, le mélanome, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du rein, le glioblastome, le cancer du pancréas, le syndrome myélodysplasique, le cancer du poumon et le cancer de l'estomac.
10. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour une utilisation dans le traitement d'une fibrose.

11. Composé ou sel pour une utilisation selon la revendication 10, dans laquelle la fibrose est choisie dans le groupe constitué par la fibrose hépatique et la maladie rénale chronique.