

(12) BREVET D'INVENTION

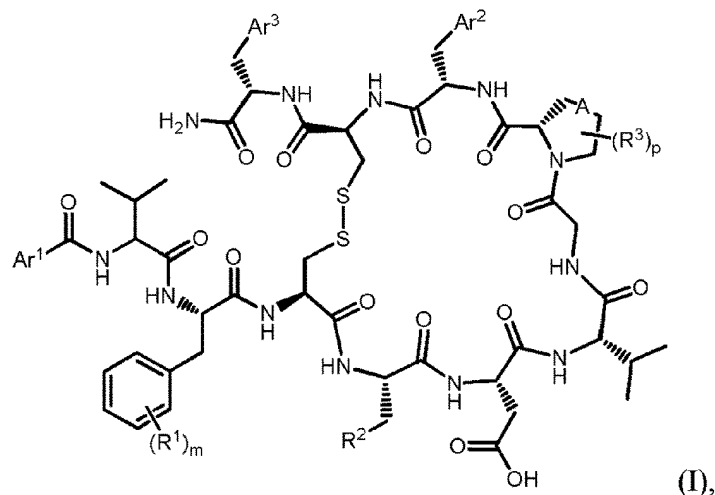
- (11) N° de publication : **MA 41311 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/12; C07K 7/64; C07D 513/04; A61P 25/06**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **41311**
- (22) Date de Dépôt : **06.01.2016**
- (30) Données de Priorité : **06.01.2015 US 201562100371 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/050110 06.01.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Ferring B.V., Polaris Avenue 144 2132 JX Hoofddorp (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **WISNIEWSKI, Kazimierz ; JIANG, Guangcheng ; RABINOVICH, Aleksandr, K ; SUEIRAS-DIAZ, Javier, J**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16700059.5**

-
- (54) Titre : **PEPTIDES ANTAGONISTES DU CGRP**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci : dans laquelle m, p, A, Ar1, Ar2, Ar3, R1, R2 et R3 sont tels que définis dans la description. Les composés de formule (I) peuvent être utilisés comme antagonistes de CGRP et peuvent être utilisés pour traiter

Revendications

1. Composé de la formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



dans lequel

m est 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

p est 0, 1, 2 ou 3 ;

A est une liaison carbone-carbone simple ou double ;

Ar¹ est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, chacun desquels est optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants, chaque substituant étant indépendamment un halogène, nitro, alkyle C₁-C₄, hydroxyalkyle C₁-C₄ ou N(R_aR_a), dans lequel chaque R_a est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ et chaque R_a est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ ;

Ar² est un aryle ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, chacun desquels est optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants, chaque substituant étant indépendamment un halogène, cyano, nitro, alkyle C₁-C₄, aminoalkyle C₁-C₄, hydroxyalkyle C₁-C₄, OR_b, N(R_bR_b), C(O)-N(R_bR_b) ou NH-C(O)-N(R_bR_b), dans lequel chaque R_b est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ et chaque R_b est indépendamment H ou un C₁-C₄ ;

Ar³ est un aryle ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, chacun desquels est optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants, chaque substituant étant indépendamment un halogène, alkyle C₁-C₄, hydroxyalkyle C₁-C₄, OR_c ou N(R_cR_c), dans lequel chaque R_c est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ et chaque R_c est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ ;

chaque R¹ est indépendamment un alkyle C₁-C₄, aminoalkyle C₁-C₄, hydroxyalkyle C₁-C₄, OR_d ou C(O)-N(R_dR_d), dans lequel chaque R_d est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ et chaque R_d est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄ ;

R² est -(CH₂)_n-R, dans lequel n est 0, 1, 2 ou 3 et R est N(CH₃)₂, NH(CH(CH₃)₂), NH-C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)₄-N(CH₃)₂, NH-C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH₂, 3-amino-1,2,4-triazol-5-yl, N(CH₂CH₃)₂ ou guanidino substitué par CH₃ ; et

chaque R³ est indépendamment un halogène, alkyle C₁-C₄ ou OR_f, dans lequel chaque R_f est indépendamment H ou un alkyle C₁-C₄.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel Ar¹ est un pyridinyle, oxazolyle, thiazolyle, imidazolyle, pyrimidinyle, pyrrolyle ou triazolyle, chacun desquels est optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants, chaque substituant étant indépendamment F, Cl, NO₂, CH₃, CH₂OH ou NH₂.
3. Composé selon la revendication 1, dans lequel Ar² est un phényle ou un pyridinyle, chacun desquels est optionnellement substitué par un ou plusieurs substituants, chaque substituant étant indépendamment CH₂NH₂, C(O)NH₂, OH, CN, CH₂OH, NH₂ ou NH-C(O)-NH₂.
4. Composé selon la revendication 1, dans lequel Ar³ est un pyridinyle.
5. Composé selon la revendication 1, dans lequel m est 1.
6. Composé selon la revendication 5, dans lequel R¹ est OH, C(O)NH₂ ou CH₂NH₂.
7. Composé selon la revendication 1, dans lequel n est 0, 1 ou 2.
8. Composé selon la revendication 1, dans lequel p est 0.
9. Composé selon la revendication 1, où le composé est de l'oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂.
10. Composé selon la revendication 1, où le composé est du
 - picolinoyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(Et₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Et₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH₂NH₂)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Aph-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Uph-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(3,5-F₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
 - picolinoyl(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂ ;

oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
oxazole-2-carbonyl-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
picolinoyl(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(2-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
oxazole-2-carbonyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
picolinoyl(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂ ; ou
picolinoyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂.

11. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, où la composition comprend une solution aqueuse.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, où la composition comprend une solution aqueuse de chlorure de sodium.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle la solution aqueuse comprend environ 0,9 % en poids de chlorure de sodium.

15. Composé selon l'une quelconque des revendication 1 à 10, ou bien pour une utilisation dans le traitement de la migraine.

16. Composé sélectionné parmi :

picolinoyl-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂ ; ou
picolinoyl(3,5-F₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ;
ou
Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂ ; ou
Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂ ;
ou
Bz(4-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂.