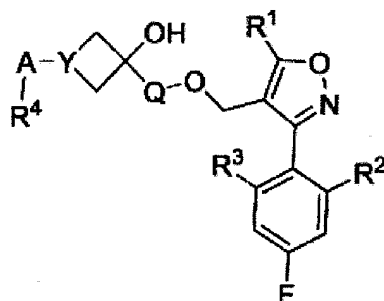


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41519 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2019**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/422; A61K 31/4439; A61P 1/16; A61P 29/00; C07D 413/14; A61P 3/10; A61P 35/00; C07D 401/14; C07D 413/12; A61P 3/04**
-
- (21) N° Dépôt : **41519**
- (22) Date de Dépôt : **09.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **13.06.2016 US 201662349490 P**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17175336.1
- (71) Demandeur(s) : **Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **XU, Jianjun ; GEGE, Christian ; BLOMGREN, Peter A ; CURRIE, Kevin S ; KROPF, Jeffrey E**
- (74) Mandataire : **SABA & Co, TMP**
-
- (54) Titre : **MODULATEURS DU FXR (NR1H4)**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de manière générale des composés (I) qui se lient au récepteur NR1H4 (FXR) et agissent en tant qu'agonistes du FXR. La divulgation concerne en outre l'utilisation des composés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies et / ou d'états par liaison dudit récepteur nucléaire par lesdits composés, ainsi qu'un procédé de synthèse de ces composés.

REVENDECATIONS

1. Composé selon la Formule (Ia):



(Ia)

dans laquelle:

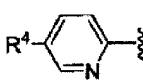
5 Q est un phénylène substitué par un chloro;

Y est N;

R¹ est cyclopropyle ou méthyle;

R² et R³ sont chloro;

R⁴-A est:

10 , où le pyridylène est optionnellement substitué par un ou deux groupes indépendamment choisis parmi halogène, C₁₋₄-alcoxy, halogéno-C₁₋₄alcoxy, C₁₋₄-alkyle et halogéno-C₁₋₄alkyle, et R⁴ est -CO₂R⁵ ou -C(O)NR⁵R⁶;

R⁵ est de l'hydrogène; et

R⁶ est C₁₋₂-alkyle optionnellement substitué par -CO₂H ou -SO₃H;

15 ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est un pyridylène substitué par un fluoro; ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

20 3. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est un pyridylène non substitué; ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R⁴ est -CO₂R⁵, et R⁵ est de l'hydrogène; ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

25 5. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel:

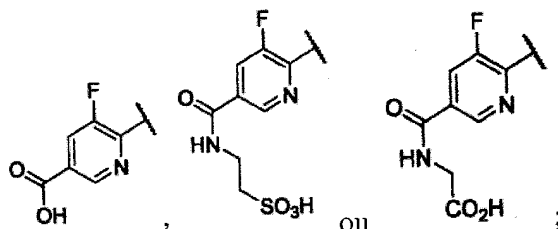
R⁴ est -C(O)NR⁵R⁶;

R⁵ est de l'hydrogène; et

R⁶ est C₁₋₂-alkyle, ledit C₁₋₂-alkyle étant substitué par -SO₃H ou -CO₂H;

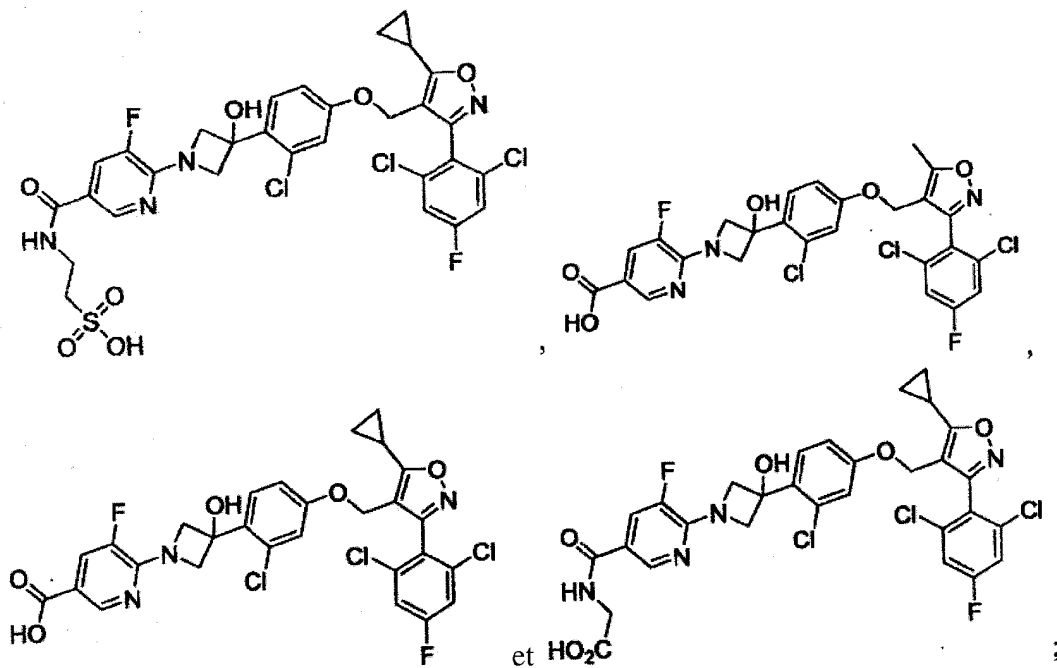
ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel R⁴-A est



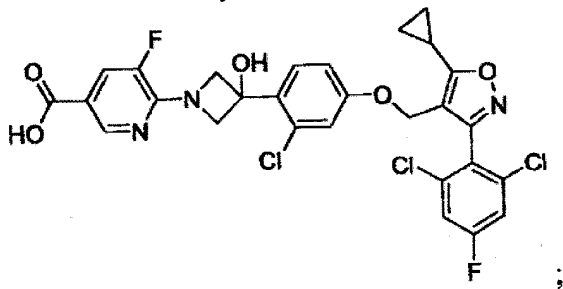
5 ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

7. Composé selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par:



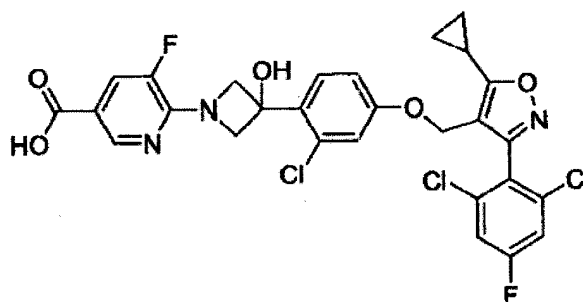
10 ou sel pharmaceutiquement acceptable, stéréoisomère, mélange de stéréoisomères, ou tautomère de celui-ci.

8. Composé selon la revendication 1, ayant la formule suivante:



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

15 9. Composé selon la revendication 1, ayant la formule suivante:



10. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 5 11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou composition pharmaceutique selon la revendication 10, pour l'utilisation dans le traitement d'une affection médiée par FXR.
12. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable ou composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11, dans lesquels l'affection médiée par FXR est
- 10 choisie dans le groupe constitué par:
- une affection intrahépatique chronique ou une certaine forme d'affection cholestatique extrahépatique;
 - fibrose hépatique;
 - un trouble inflammatoire obstructif du foie;
 - 15 trouble inflammatoire chronique du foie;
 - cirrhose du foie;
 - stéatose hépatique ou un syndrome associé;
 - effets cholestatiques ou fibrotiques qui sont associés à une cirrhose induite par l'alcool ou à des formes d'hépatite d'origine virale;
 - 20 insuffisance hépatique ou ischémie hépatique après résection hépatique majeure;
 - stéatohépatite associée à une chimiothérapie (CASH);
 - insuffisance rénale aigüe; et
 - maladie intestinale inflammatoire.
13. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable ou composition pharmaceutique
- 25 pour l'utilisation selon la revendication 11, dans lesquels l'affection médiée par FXR est choisie dans le groupe constitué par:
- trouble des lipides et lipoprotéines;
 - diabète de type I;
 - diabète de type II;
 - 30 complications cliniques d'un diabète de type I et type II choisies dans le groupe constitué par une néphropathie diabétique, une neuropathie diabétique, une rétinopathie diabétique et d'autres effets observés d'un diabète à long terme cliniquement manifeste;

maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD);

stéatohépatite non alcoolique (NASH);

obésité;

5 un syndrome métabolique choisi dans le groupe constitué par des affections combinées de dyslipidémie, de diabète et d'indice de masse corporelle anormalement élevé;

infarctus du myocarde aigu;

AVC aigu; et

10 thrombose qui se produit comme aboutissement d'une athérosclérose obstructive chronique.

14. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable ou composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11, dans lesquels l'affection médiée par FXR est choisie dans le groupe constitué par:

un trouble hyperprolifératif non malin; et

15 un trouble hyperprolifératif malin choisi dans le groupe constitué par un carcinome hépatocellulaire, un adénome du côlon et une polypose;

adénocarcinome du côlon;

cancer du sein;

adénocarcinome du pancréas;

20 syndrome de Barrett; et

d'autres formes de maladies néoplasiques du tube digestif et du foie.

15. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable ou composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 11, dans lesquels l'affection médiée par FXR est une stéatohépatite non alcoolique (NASH).