

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 42399 B1**  
(43) Date de publication : **30.08.2019**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/55; A61P 27/16;  
C07D 487/14; C07D 471/14;  
A61P 35/00**

---

(21) N° Dépôt :  
**42399**

(22) Date de Dépôt :  
**01.07.2016**

(30) Données de Priorité :  
**07.07.2015 US 201562189393 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2016/040612 01.07.2016**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16741742.7□

(71) Demandeur(s) :  
• **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**  
• **Audion Therapeutics, Linneausparkweg 10-2 1098 EA Amsterdam (NL)**

(72) Inventeur(s) :  
**ZHAO, Gaiying ; CLAY, Julia Marie ; EDGE, Albert ; HIPSKIND, Philip Arthur ; GILL, John C. ; PATEL, Bharvin Kumar ; VAN ES, Helmuth Hendrikus Gerardus ; WROBLESKI, Aaron D.**

(74) Mandataire :  
**H & H CONSULTING LAW FIRM**

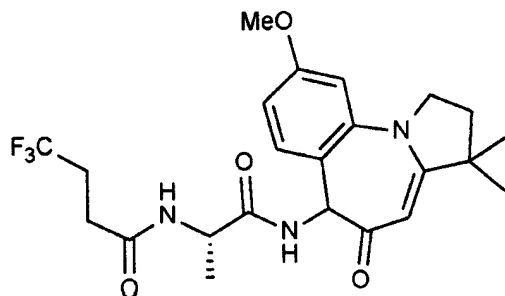
---

(54) Titre : **COMPOSÉS INHIBITEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION DE NOTCH**

(57) Abrégé : La présente invention concerne les composés suivants, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et des compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés utilisables en tant qu'inhibiteurs de la voie de signalisation de Notch pour le traitement de cancers désignés, de la surdité neurosensorielle provoquée par la perte de cellules ciliées du système auditif, et pour induire la génération de cellules ciliées du système auditif.

## REVENDEICATIONS

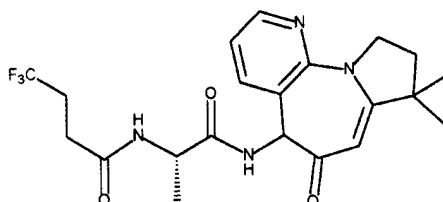
1. Composé de structure :



5

- 4,4,4-trifluoro-N-((2S)-1-((9-méthoxy-3,3-diméthyl-5-oxo-2,3,5,6-tétrahydro-1H-benzo[f]pyrrolo[1,2-a]azépin-6-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)butanamide, son isomère diastéréomère avec une pureté isomérique à la position 6 supérieure à 90 % d'excès énantiomérique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de n'importe lequel de ceux ci-dessus.
- 10

2. Composé de structure :



- N-((2S)-1-((8,8-diméthyl-6-oxo-6,8,9,10-tétrahydro-5H-pyrido[3,2-f]pyrrolo[1,2-a]azépin-5-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-4,4,4-trifluorobutanamide, son isomère diastéréomère ayant une pureté isomérique à la position 5 supérieure à 90 % d'excès énantiomérique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de n'importe lequel de ceux ci-dessus.
- 15

- 20 3. Composition pharmaceutique comprenant soit un composé selon soit la revendication 1 soit 2, soit son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et un support pharmaceutiquement acceptable.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation en thérapie.
- 5 5. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T, de la leucémie lymphoblastique aiguë, de la leucémie lymphoblastique chronique, de la leucémie myélogène aiguë, de la leucémie myélogène chronique, de l'érythroleucémie, du cancer du sein triple négatif, du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du mélanome, du cancer du poumon, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du pancréas, du glioblastome, du cancer colorectal, du cancer de la tête et du cou, du cancer du col de l'utérus, du cancer de la prostate, du cancer du foie, du carcinome des cellules squameuses buccales, du cancer de la peau, du médulloblastome, de l'angiosarcome, du rhabdomyosarcome, du liposarcome, de l'histiocytome fibreux malin, du carcinome hépatocellulaire, du cholangiocarcinome intrahépatique ou extra-hépatique, ou du carcinome adénoïde kystique.
- 10
- 15
- 20 6. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation selon la revendication 5 dans le traitement du cancer du poumon.
7. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de la perte auditive neurosensorielle provoquée par la perte des cellules ciliées auditives.
- 25
8. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son diastéréomère selon les revendications 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans l'induction de la génération de cellules ciliées auditives.
- 30