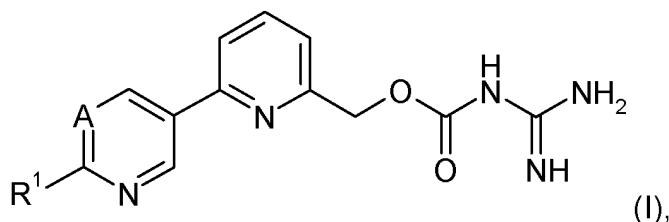


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44965 B1**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 1/16; C07D 401/04; C07D 417/14; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 401/14**
- 
- (21) N° Dépôt : **44965**
- (22) Date de Dépôt : **08.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **12.05.2016 EP 16169356**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/060890 08.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **PETERS, Stefan ; BLUM, Andreas ; GOUBOUT, Cédricx ; HEHN, Joerg, P.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17721706.4**
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE PYRIDINYLE, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET UTILISATIONS DE CEUX-CI EN TANT QU'INHIBITEURS D'AOC3**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyridinyle de formule (I) dans laquelle R1 et A sont tels que définis dans la description et les revendications, leur utilisation en tant que médicaments, des procédés pour leur utilisation thérapeutique et des compositions pharmaceutiques les contenant.

## Revendications

5 1. Composé de formule (I)



dans laquelle

10

A est N ou CH;

R<sup>1</sup> est choisi dans le groupe consistant en C<sub>1-6</sub>-alkyle, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyle, hétérocyclyle, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> et -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

15

dans lequel tout groupe R<sup>2</sup> est indépendamment choisi dans le groupe consistant en C<sub>1-6</sub>-alkyle, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyle, hétérocyclyle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-(C<sub>3-6</sub>-cycloalkyle), -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-hétérocyclyle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aryle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-hétéroaryle et -(C<sub>1-2</sub>-alkyle)-C≡CH;

20

dans lequel tout groupe hétérocyclyle au sein de R<sup>1</sup> et de R<sup>2</sup> est un groupe carbocyclique saturé de 4 à 7 chaînons, dans lequel 1 ou 2 groupements CH<sub>2</sub> sont indépendamment l'un de l'autre remplacés par un atome ou un groupe choisi dans le groupe consistant en NH, O, S, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- et -C(=O)-; et

25

dans lequel tout groupe aryle est choisi dans le groupe consistant en phényle et naphthyle; et

- 2 -

5 dans lequel tout groupe hétéroaryle est un cycle hétéroaromatique de 5 à 6 chaînons qui contient 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment choisis dans le groupe consistant en =N-, -NH-, -O- et -S-, dans lequel au sein des groupes hétéroaromatiques contenant un groupement -CH=N-, ce groupement-ci est éventuellement remplacé par -NH-C(=O)-; et

10 dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle au sein des groupes R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> est éventuellement substitué indépendamment avec un ou plusieurs substituants choisis indépendamment dans le groupe consistant en F, Cl, CN, OH, C<sub>1-3</sub>-alkyle, -O-(C<sub>1-3</sub>-alkyle), -C(=O)-(C<sub>1-3</sub>-alkyle) et -C(=O)-(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle);

15 dans lequel chacun des groupes alkyle mentionnés ci-dessus peut être linéaire ou ramifié et est éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor F; ou un sel de celui-ci.

20 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R<sup>1</sup> est C<sub>1-4</sub>-alkyle, C<sub>3-5</sub>-cycloalkyle, hétérocyclyle, -O-R<sup>2</sup>, -S-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> ou -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

25 dans lequel tout groupe hétérocyclyle est un groupe carbocyclique saturé de 4 à 6 chaînons, dans lequel 1 ou 2 groupements CH<sub>2</sub> sont remplacés par un hétéroatome choisi dans le groupe consistant en NH, O et S; et

30 dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle et hétérocyclyle est éventuellement substitué indépendamment avec 1 à 5 atomes de fluor F et / ou avec 1 à 3 substituants choisis indépendamment dans le groupe consistant en Cl, CN, OH, C<sub>1-2</sub>-alkyle, -O-(C<sub>1-2</sub>-alkyle), -C(=O)-(C<sub>1-2</sub>-alkyle) et -C(=O)-(C<sub>3-4</sub>-cycloalkyle); et

dans lequel R<sup>2</sup> est comme défini dans la revendication 1;

ou un sel de celui-ci.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 2, dans laquelle R<sup>1</sup> est C<sub>1-2</sub>-alkyle, C<sub>3-4</sub>-cycloalkyle, hétérocyclyle, -O-R<sup>2</sup>, -NH-R<sup>2</sup> ou -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

dans lequel tout groupe hétérocyclyle est choisi dans le groupe consistant en azétidinyle, pipéridinyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle et morpholinyle; et

10

dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle et hétérocyclyle est éventuellement substitué indépendamment avec 1 à 3 atomes de fluor F ou avec un substituant choisi dans le groupe consistant en CN, OH, CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> et -C(=O)-cyclopropyle; et

15

dans lequel R<sup>2</sup> est comme défini dans la revendication 1;

ou un sel de celui-ci.

- 20 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe consistant en C<sub>1-4</sub>-alkyle, C<sub>3-5</sub>-cycloalkyle, hétérocyclyle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-(C<sub>3-5</sub>-cycloalkyle), -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-hétérocyclyle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aryle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-hétéroaryle et -(C<sub>1-2</sub>-alkyle)-C≡CH;

25

dans lequel tout groupe hétérocyclyle est un groupe carbocyclique saturé de 4 à 6 chaînons, dans lequel 1 ou 2 groupements CH<sub>2</sub> sont remplacés par un hétéroatome choisi dans le groupe consistant en NH, O et S; et

30

dans lequel tout groupe aryle est choisi dans le groupe consistant en phényle et naphthyle; et

- 4 -

dans lequel tout groupe hétéroaryle est un cycle hétéroaromatique de 5 ou 6 chaînons qui contient 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment choisis dans le groupe consistant en =N-, -NH-, -O- et -S-; et

5 dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle est éventuellement substitué indépendamment avec un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe consistant en F, Cl, CN, OH, C<sub>1-2</sub>-alkyle, -O-(C<sub>1-2</sub>-alkyle), -C(=O)-(C<sub>1-2</sub>-alkyle) et -C(=O)-(C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle);

10

ou un sel de celui-ci.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe consistant en: C<sub>1-4</sub>-alkyle, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-4</sub>-cycloalkyle), -CH<sub>2</sub>-hétérocyclyle, -CH<sub>2</sub>-hétéroaryle et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH;

15

dans lequel tout groupe hétérocyclyle est choisi dans le groupe consistant en tétrahydrofuranyle et pipéridinyle; et

20

dans lequel tout groupe hétéroaryle est choisi dans le groupe consistant en isoxazolyle, thiazolyle et thiadiazolyle; et

25

dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle, aryle et hétéroaryle est éventuellement substitué indépendamment avec un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe consistant en F, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> et -C(=O)-cyclopropyle;

ou un sel de celui-ci.

30

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle A est N; ou un sel de celui-ci.

- 5 -

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle

A est N; et

5 R<sup>1</sup> est choisi dans le groupe consistant en cyclopropyle, hétérocyclyle et -O-R<sup>2</sup>;

dans lequel R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe consistant en C<sub>1-6</sub>-alkyle, -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-  
(C<sub>3-6</sub>-cycloalkyle), -(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-hétéroaryle et -(C<sub>1-2</sub>-alkyle)-C≡CH;

10 dans lequel tout groupe hétérocyclyle est choisi dans le groupe consistant en azétidinyle, piperidinyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle est morpholinyle; et

15 dans lequel tout groupe hétérocyclyle est éventuellement substitué indépendamment avec un substituant choisi dans le groupe consistant en F, CN, OH, CH<sub>3</sub> et -O-CH<sub>3</sub>; et

20 dans lequel tout groupe hétéroaryle est choisi dans le groupe consistant en isoxazolyle, thiazolyle et thiadiazolyle; et

25 dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle, hétérocyclyle et hétéroaryle est éventuellement substitué indépendamment avec un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe consistant en F, CN, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub> et -C(=O)-cyclopropyle;

30 dans lequel chacun des groupes alkyle mentionnés ci-dessus peut être linéaire ou ramifié et est éventuellement substitué avec un ou plusieurs atomes de fluor F;

ou un sel de celui-ci.

30

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle

A est N;

R<sup>1</sup> est choisi dans le groupe consistant en cyclopropyle, hétérocyclyle et -O-R<sup>2</sup>;

5 dans lequel R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe consistant en C<sub>1-4</sub>-alkyle, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-4</sub>-cycloalkyle), -CH<sub>2</sub>-hétéroaryle et -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH;

dans lequel tout groupe hétéroaryle est choisi dans le groupe consistant en isoxazolyle, thiazolyle et thiadiazolyle; et

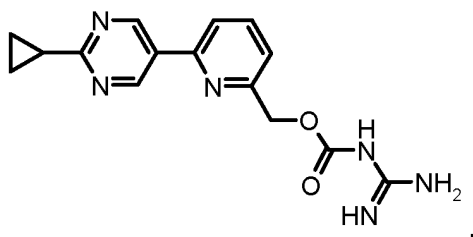
10 dans lequel chacun des groupes alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle est éventuellement substitué indépendamment avec un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe consistant en F, CN et -OCH<sub>3</sub>;

15 dans lequel tout groupe hétérocyclyle est choisi dans le groupe consistant en azétidinyle, piperidinyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle et morpholinyle; et

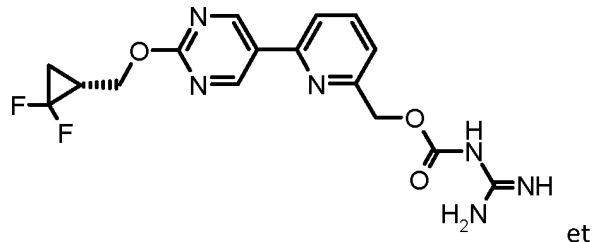
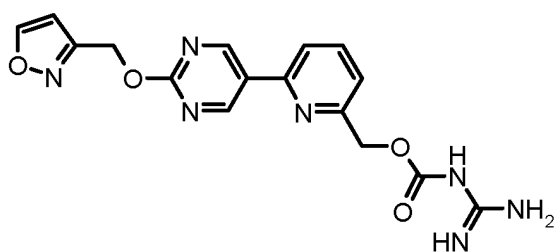
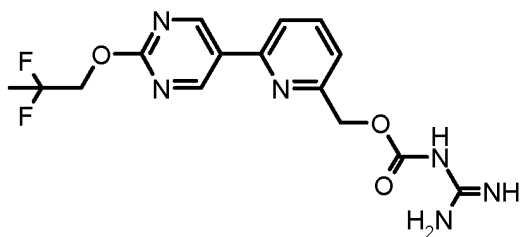
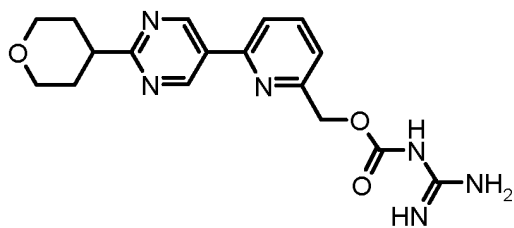
20 dans lequel tout groupe hétérocyclyle est éventuellement substitué indépendamment avec un substituant choisi dans le groupe consistant en F, CN, OH, CH<sub>3</sub> et -O-CH<sub>3</sub>;

ou un sel de celui-ci.

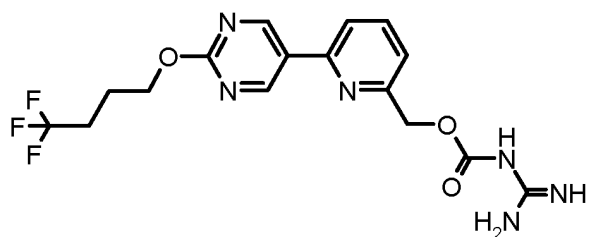
25 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi dans le groupe consistant en:



- 7 -



et

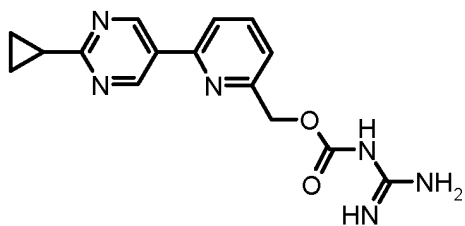


5

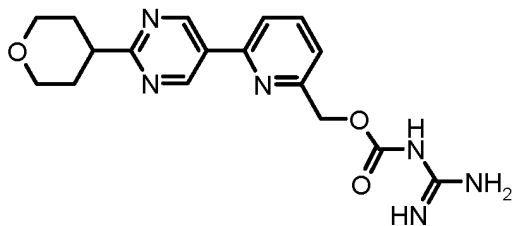
ou un sel de celui-ci.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:

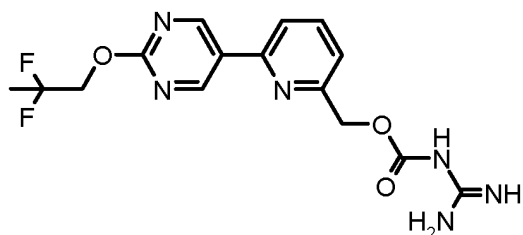




11. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:

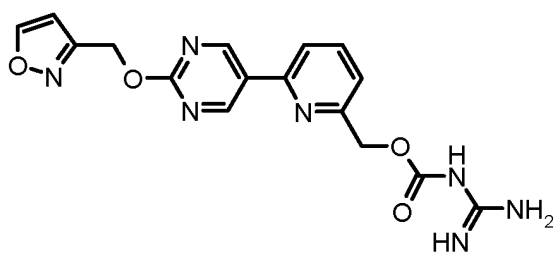


12. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:

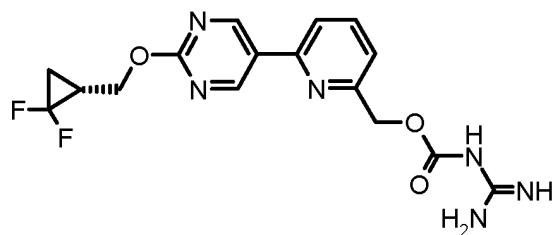


5

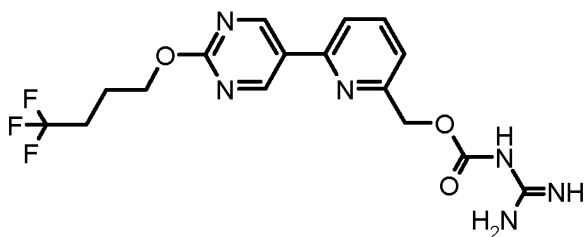
13. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:



14. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:



10 15. Composé de formule (I) selon la revendication 9 qui a la structure suivante:



16. Sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

5

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour son utilisation comme médicament.

18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour son utilisation dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), de la fibrose pulmonaire, des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) resp. de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), de la rétinopathie ou de la néphropathie.

15

19. Composé pour son utilisation selon la revendication 18, dans laquelle la rétinopathie est la rétinopathie diabétique.

20. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, éventuellement ensemble avec un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

21. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires, éventuellement ensemble avec un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

25