

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46286 B1**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/437; C07D 519/00;  
A61K 31/4709; A61K 31/4725;  
A61K 31/496; A61K 31/506;  
A61K 31/5377; A61K 31/5386;  
A61P 1/16; A61P 25/16;  
A61P 25/28; A61P 3/04;  
A61P 3/06; A61P 3/10;  
A61P 9/10; C07D 471/04;  
A61K 31/444**
- 
- (21) N° Dépôt : **46286**
- (22) Date de Dépôt : **26.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **26.09.2016 JP 2016187605**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/JP2017/034620 26.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, Ukima 5-chome Kita-ku Tokyo 115-8543 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **NISHIMURA, Yoshikazu ; KASHIWAGI, Hirotaka ; HORI, Nobuyuki ; YOSHINO, Hitoshi ; TSUCHIYA, Satoshi ; MATSUO, Atsushi ; SATO, Tsutomu ; NISHIMOTO, Masahiro ; OGURI, Kyoko ; OGAWA, Hiroko ; FURUTA, Yoshiyuki ; KAMON, Takuma ; SHIRAIISHI, Takuya ; YOSHIDA, Shoshin ; KAWAI, Takahiro ; TANIDA, Satoshi ; AOKI, Masahide**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17853220.6
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉ DE PYRAZOLOPYRIDINE AYANT UN EFFET AGONISTE DU RÉCEPTEUR GLP-1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé ayant la structure de base représentée par la Formule (I) dans laquelle le cycle indole et la structure pyrazolopyridine sont liés par l'intermédiaire d'un substituant, d'un sel de celui-ci ou d'un solvate du composé ou d'un sel du composé, ainsi que comme agent préventif ou agent thérapeutique pour

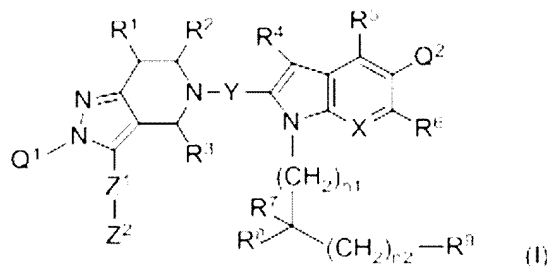
le diabète sucré non insulino-dépendant (diabète de type 2) ou l'obésité, contenant un tel composé, sel ou solvate comme ingrédient actif.

**DÉRIVÉ DE PYRAZOLOPYRIDINE AYANT UN EFFET AGONISTE DU  
RÉCEPTEUR GLP-1**

**REVENDEICATIONS**

5

1. Composé représenté par la Formule (I) :



dans lequel X est  $-N=$  ou  $-CR^a=$ ;  $R^a$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, et un alkyle en  $C_{1-6}$  ;

Y est choisi parmi  $-C(=O)-$ ,  $-CHR-$ , et  $-S(=O)_2-$ ; R est un atome d'hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-6}$  ;

10  $Q^1$  est un aryle en  $C_{6-10}$  ou un hétéroaryle à 5 à 10 chaînons, l'aryle en  $C_{6-10}$  et l'hétéroaryle à 5 à 10 chaînons étant éventuellement substitués par un à cinq substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène, un alkyle en  $C_{1-6}$  (l'alkyle en  $C_{1-6}$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), et un alcoxy en  $C_{1-6}$  ;

15  $Q^2$  est un hétérocyclyle à 3 à 12 chaînons ou un hétéroaryle à 5 à 10 chaînons, l'hétérocyclyle à 3 à 12 chaînons et l'hétéroaryle à 5 à 10 chaînons étant éventuellement substitués par un à trois substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène, un alkyle en  $C_{1-6}$  (l'alkyle en  $C_{1-6}$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), un alcoxy en  $C_{1-6}$ , et  $-NR^{Qa}R^{Qb}$ , et deux groupes alkyle en  $C_{1-6}$  conjointement avec un atome de carbone auquel ils sont fixés peuvent former un noyau carbocyclique en  $C_{3-8}$  ;  
20 et  $R^{Qa}$  et  $R^{Qb}$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en  $C_{1-6}$ , et un (alkyle en  $C_{1-6}$ )carbonyle ;

$R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  sont chacun indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène et un alkyle en  $C_{1-6}$  (l'alkyle en  $C_{1-6}$  étant éventuellement substitué

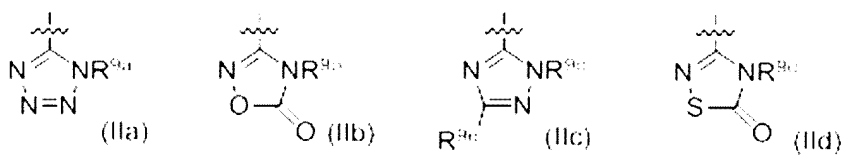
par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène, un alcoxy en C<sub>1-6</sub>, et un hydroxy) ;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, et un alkyle en C<sub>1-6</sub> ;

- 5 R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> conjointement avec un atome de carbone auquel ils sont fixés forment un noyau cycloalcane en C<sub>3-8</sub>, le cycloalkyle en C<sub>3-8</sub> ainsi formé étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle en C<sub>1-6</sub>, l'alkyle en C<sub>1-6</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ;

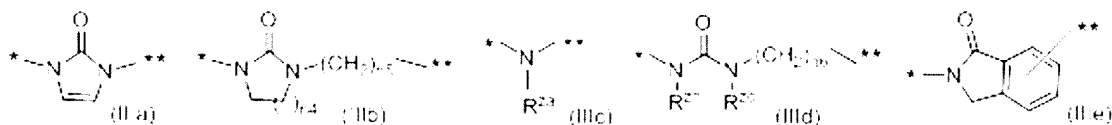
n<sub>1</sub> est un entier de 0 à 3 ; n<sub>2</sub> est un entier de 0 à 5 ;

- 10 R<sup>9</sup> est choisi parmi un groupe représenté par la Formule (IIa), (IIb), (IIc), (II d) :



- 15 -CO<sub>2</sub>R<sup>9f</sup>, et -C(=O)-NR<sup>9g</sup>R<sup>9h</sup>; et R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, et R<sup>9g</sup> sont chacun indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en C<sub>1-6</sub> (l'alkyle en C<sub>1-6</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène et un alcoxy en C<sub>1-6</sub>), et un (alkyle en C<sub>1-6</sub>)carbonyle ; R<sup>9e</sup> est un atome d'hydrogène, ou un alkyle en C<sub>1-6</sub> qui
- 20 est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; R<sup>9f</sup> est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C<sub>1-6</sub> ; R<sup>9h</sup> est un atome d'hydrogène, un alkyle en C<sub>1-6</sub>, un (alkyle en C<sub>1-6</sub>)carbonyle, un cyano, ou -S(=O)<sub>n3</sub>-R<sup>9i</sup> ; n<sub>3</sub> est un entier de 0 à 2 ; et R<sup>9i</sup> est un alkyle en C<sub>1-6</sub> ;

- 25 Z<sup>1</sup> est choisi parmi un groupe représenté par la Formule (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III d), et (III e) :



dans lequel  $R^{za}$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en  $C_{1-6}$ , et (alkyle en  $C_{1-6}$ )carbonyle ;  $R^{zb}$  et  $R^{zc}$  sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-6}$  ;  $n_4$  est un entier de 1 à 3 ;  $n_5$  et  $n_6$  sont indépendamment un entier de 0 à 10 (\* représente une position liante avec une structure pyrazolopyridine, et \*\* représente une position liante avec  $Z^2$ ) ;

5  $Z^2$  est choisi parmi i) un cycloalkyle en  $C_{3-15}$  qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs  $-NR^{zd}R^{ze}$ , ii) un arylyle en  $C_{6-10}$  qui est éventuellement substitué par un à trois substituants indépendamment choisis dans le Groupe C, et iii) un hétéroarylyle à 5 à 10 chaînons qui est éventuellement substitué par un à  
10 trois substituants indépendamment choisis dans le groupe D :

Groupe C : a) un atome d'halogène,

b)  $-NR^{zd2}R^{ze2}$  ; où  $R^{zd2}$  et  $R^{ze2}$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en  $C_{1-6}$  et un (alkyle en  $C_{1-6}$ )carbonyle, l'alkyle en  $C_{1-6}$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alcoxy en  $C_{1-6}$ ,

15 c)  $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$  ; où  $n_7$  est un entier de 0 à 2,  $R^{zh1}$  est un alkyle en  $C_{1-6}$ ,  
d) alkyle en  $C_{1-6}$  ;

e) alcoxy en  $C_{1-6}$  ; où l'alcoxy en  $C_{1-6}$  est éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy,

f) hétéroarylyle à 5 à 10 chaînons ; où l'hétéroarylyle à 5 à 10 chaînons est  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi  $-NR^{zk1}R^{zl1}$ , où  $R^{zk1}$  et  $R^{zl1}$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène et un alkyle en  $C_{1-6}$ .

Groupe D : a) oxo,

b) un atome d'halogène,

25 c) alkyle en  $C_{1-6}$  ; où l'alkyle en  $C_{1-6}$  est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène, un hydroxy, un alcoxy en  $C_{1-6}$ , et un hétérocyclyle à 3 à 12 chaînons, l'hétérocyclyle à 3 à 12 chaînons étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle en  $C_{1-6}$ , et

30 d) hétérocyclyle à 3 à 12 chaînons ;  
un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé.

2. Composé selon la revendication 1, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel Q<sup>1</sup> est un phényle ou pyridyle, et le phényle ou pyridyle est substitué par un à quatre substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène et un alkyle en C<sub>1-6</sub>.

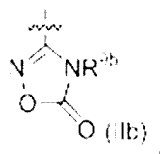
5

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel Y est -C(=O)-.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub> valent tous les deux 0.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel R<sup>9</sup> est représenté par la Formule (IIb) :

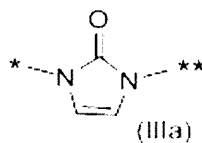


20

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel X est -N=, -CH=, ou -CF=.

25

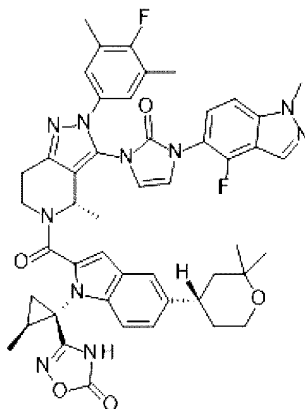
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, dans lequel Z<sup>1</sup> est représenté par la Formule (IIIa) :



dans lequel \* représente une position liante avec une structure pyrazolopyridine, et \*\* représente une position liante avec Z<sup>2</sup>.

5

9. Composé selon la revendication 1, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé représenté par la formule :



10

10. Hydrate du sel hémicalcique du composé selon la revendication 9.

11. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé en tant qu'ingrédient actif.

15

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, pour une utilisation en thérapeutique.

20

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, pour une utilisation dans la prévention ou le traitement du diabète non insulino-dépendant (diabète de type 2), de l'hyperglycémie, de l'intolérance au glucose, du diabète

insulinodépendant (diabète de type 1), des complications du diabète, de l'obésité, de l'hypertension artérielle, de l'hyperlipidémie, de l'artériosclérose, de la coronaropathie, de l'infarctus cérébral, de la stéatose hépatique non alcoolique, de la maladie de Parkinson, ou de la démence.

5

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, un sel de celui-ci, ou un solvate soit du composé, soit d'un sel du composé, pour une utilisation dans la prévention ou le traitement du diabète non insulinodépendant (diabète de type 2) ou de l'obésité.