

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46462 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**

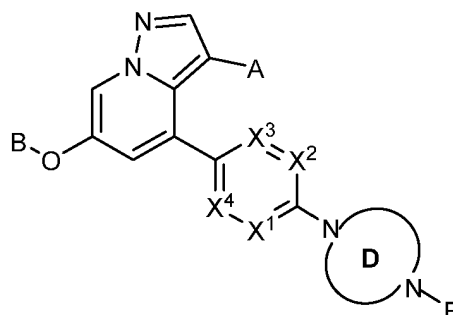
-
- (21) N° Dépôt : **46462**
- (22) Date de Dépôt : **10.10.2017**
- (30) Données de Priorité : **10.10.2016 US 201662406252 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/055983 10.10.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street Boulder, CO 80301 (US)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 17787843.6**
- (72) Inventeur(s) : **REN, Li ; ANDREWS, Steven W. ; TANG, Tony P. ; JIANG, Yutong ; HAAS, Julia ; ARONOW, Sean ; BLAKE, James F. ; BRANDHUBER, Barbara J. ; COOK, Adam ; KOLAKOWSKI, Gabrielle R. ; MCFADDIN, Elizabeth A. ; MCKENNEY, Megan L. ; MCNULTY, Oren T. ; METCALF, Andrew T. ; MORENO, David A.**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**

(54) Titre : **COMPOSÉS SUBSTITUÉS DE PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA KINASE RET**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule I et des stéréoisomères et des sels ou des solvates pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, dans laquelle A, B, X1, X2, X3, X4, cycle D, et E présentent les significations données dans la description, qui sont des inhibiteurs de la kinase RET et qui sont utiles dans le traitement et la prévention de maladies qui peuvent être traitées avec un inhibiteur de la kinase RET, y compris des maladies ou des troubles associés à la kinase RET.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule I :



5

I

et ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

X^1 , X^2 , X^3 et X^4 sont indépendamment un groupe CH, CF, CCH₃ ou N,
10 aucun, un ou deux de X^1 , X^2 , X^3 et X^4 est N ;

A est H, un groupe CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, cyclopropyle, -CH₂CN ou -
CH(CN)CH₃ ;

B est

(a) un atome d'hydrogène,

15 (b) un groupe alkyle en C1 à C6 éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro,

(c) un groupe hydroxyalkyle en C2 à C6-, la partie alkyle étant éventuellement substituée avec 1 à 3 groupes fluoro ou un cycle cycloalkylidène en C3 à C6,

20 (d) un groupe dihydroxyalkyle en C3 à C6-, la partie alkyle étant éventuellement substituée avec un cycle cycloalkylidène en C3 à C6,

(e) un groupe (alcoxy en C1 à C6)alkyle en C1 à C6- éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro,

25 (f) un groupe (R¹R²N)alkyle en C1 à C6-, ladite partie alkyle étant éventuellement substituée avec un groupe OH et R¹ et R² étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro) ;

(g) hetAr¹alkyle en C1 à C3, hetAr¹ étant un cycle hétéroaryle à 5 à 6 chaînons ayant 1 à 3 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N, O et S et étant éventuellement substitué avec un ou plusieurs substituants alkyle en C1 à C6 choisis indépendamment ;

5 (h) un groupe (cycloalkyle en C3 à C6)alkyle en C1 à C3-, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué avec un groupe OH,

(i) un groupe (hetcyc^a)alkyle en C1 à C3-,

(j) un groupe hetcyc^a-,

(k) un groupe cycloalkyle en C3 à C6-, ledit groupe cycloalkyle étant
10 éventuellement substitué avec un groupe OH,

(l) un groupe (alkyle en C1 à C4)C(=O)O-alkyle en C1 à C6-, chacun des groupes alkyle en C1 à C4 et des parties alkyle en C1 à C6 étant éventuellement et indépendamment substitué avec 1 à 3 groupes fluoro, ou

(m) un groupe (R¹R²N)C(=O)alkyle en C1 à C6-, R¹ et R² étant
15 indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro) ;

hetcyc^a est un cycle hétérocyclique à 4 à 6 chaînons ayant 1 à 2 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N et O et éventuellement substitués avec un ou plusieurs substituants choisis
20 indépendamment parmi des groupes OH, alkyle en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro), hydroxyalkyle en C1 à C6, alcoxy en C1 à C6, (alkyle en C1 à C6)C(=O)-, (alcoxy en C1 à C6)alkyle en C1 à C6- et fluoro, ou hetcyc^a étant substitué avec un groupe oxo ;

le cycle D est (i) un cycle hétérocyclique à 4 à 7 chaînons ayant deux
25 atomes d'azote de cycle, (ii) un cycle hétérocyclique ponté à 7 à 9 chaînons saturé ayant deux atomes d'azote de cycle et ayant éventuellement un troisième hétéroatome de cycle qui est un oxygène, (iii) un cycle hétérospirocyclique à 7 à 11 chaînons saturé ayant deux atomes d'azote de cycle ou (iv) un cycle hétérocyclique condensé bicyclique à 9 à 10 chaînons
30 saturé ayant deux atomes d'azote de cycle, chacun desdits cycles étant éventuellement substitué avec (a) un à quatre groupes choisis indépendamment parmi un halogène, un groupe OH, alkyle en C1 à C3 qui est

éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoros, ou alcoxy en C1 à C3 qui est éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro, (b) un groupe cycloalkylidène en C3 à C6 ou (c) un groupe oxo ;

E est

- 5 (a) un atome d'hydrogène,
(b) un groupe alkyle en C1 à C6 éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoros,
(c) un groupe (alcoxy en C1 à C6) alkyle en C1 à C6- éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro,
- 10 (d) un groupe (alkyle en C1 à C6)C(=O)-, la partie alkyle étant éventuellement substituée avec 1 à 3 groupes fluoro ou avec un substituant R^gR^hN- , R^g et R^h étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6,
(e) un groupe (hydroxyalkyle en C2 à C6)C(=O)- éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro,
- 15 (f) un groupe (alcoxy en C1 à C6)C(=O)-,
(g) un groupe (cycloalkyle en C3 à C6)C(=O)-, ledit groupe cycloalkyle étant éventuellement substitué avec un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi des groupes alkyle en C1 à C6, alcoxy en C1 à C6, OH et (alcoxy en C1 à C6)alkyle en C1 à C6-, ou ledit groupe cycloalkyle est
- 20 substitué avec un cycle hétéroaryle à 5 à 6 chaînons ayant 1 à 3 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N et O,
(h) un groupe Ar^1 alkyle en C1 à C6-,
(i) un groupe Ar^1 (alkyle en C1 à C6)C(=O)-, ladite partie alkyle étant éventuellement substituée avec un groupe OH, hydroxyalkyle en C1 à C6-,
- 25 alcoxy en C1 à C6, R^mR^nN- , $R^mR^nN-CH_2-$, chaque R^m et R^n étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6,
(j) $hetAr^2$ alkyle en C1 à C6-, la partie alkyle étant éventuellement substituée avec 1 à 3 groupes fluoro,
(k) $hetAr^2$ (alkyle en C1 à C6)C(=O)-, la partie alkyle étant éventuellement
- 30 substituée avec un groupe OH, hydroxyalkyle en C1 à C6- ou alcoxy en C1 à C6,
(l) un groupe $hetAr^2C(=O)-$,

- (m) un groupe hetcyc¹C(=O)-,
- (n) un groupe hetcyc¹alkyle en C1 à C6-,
- (o) un groupe R³R⁴NC(=O)-,
- (p) un groupe Ar¹N(R³)C(=O)-,
- 5 (q) un groupe hetAr²N(R³)C(=O)-,
- (r) un groupe (alkyle en C1 à C6)SO₂-, la partie alkyle étant éventuellement substituée avec 1 à 3 groupes fluoro,
- (s) un groupe Ar¹SO₂-,
- (t) un groupe hetAr²SO₂-,
- 10 (u) un groupe N-(alkyle en C1 à C6)pyridinonyle,
- (v) un groupe Ar¹C(=O)-,
- (w) un groupe Ar¹O-C(=O)-,
- (x) un groupe (cycloalkyle en C3 à C6)(alkyle en C1 à C6)C(=O)-,
- (y) un groupe (cycloalkyle en C3 à C6)(alkyle en C1 à C6)SO₂-, la partie
- 15 alkyle étant éventuellement substituée avec 1 à 3 groupes fluoro,
- (z) un groupe Ar¹(alkyle en C1 à C6)SO₂-,
- (aa) un groupe hetcyc¹O-C(=O)-,
- (bb) un groupe hetcyc¹CH₂(C=O)-,
- (cc) un groupe hetAr² ou
- 20 (dd) un groupe cycloalkyle en C3 à C6 ;
- Ar¹ est un groupe phényle éventuellement substitué avec un ou plusieurs substituants choisis indépendamment dans le groupe constitué par un groupe halogène, CN, alkyle en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro), alcoxy en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro),
- 25 R^eR^fN-, R^e et R^f étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6, (R^pR^qN)alcoxy en C1 à C6-, R^p et R^q étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6 et (hetAra)alkyle en C1 à C6-, hetAra étant un groupe hétéroaryle à 5 à 6 chaînons ayant 1 à 2 atomes d'azote de cycle, ou Ar¹ étant un cycle phényle condensé à un cycle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons ayant 1
- 30 à 2 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N et O ;
- hetAr² est un cycle hétéroaryle à 5 à 6 chaînons ayant 1 à 3 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N, O et S ou un cycle

hétéroaryle bicyclique à 9 à 10 chaînons ayant 1 à 3 atomes d'azote de cycle, hetAr² étant éventuellement substitué avec un ou plusieurs substituants choisis indépendamment dans le groupe constitué par des groupes halogène, CN, alkyle en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro), alcoxy en C1 à C6 (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro), (alcoxy en C1 à C6)alkyle en C1 à C6- (éventuellement substitué avec 1 à 3 groupes fluoro), R^eR^fN-, R^e et R^f étant indépendamment H ou un groupe alkyle en C1 à C6, OH, (alcoxy en C1 à C6)alcoxy en C1 à C6- et cycloalkyle en C3 à C6 ;

hetcyc¹ est un cycle hétérocyclique saturé à 4 à 6 chaînons ayant 1 à 2 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N, O et S, ledit cycle hétérocyclique étant éventuellement substitué avec un ou plusieurs substituants choisis parmi des groupes alcoxy en C1 à C6 et halogène ;

R³ est H ou un groupe alkyle en C1 à C6 ; et

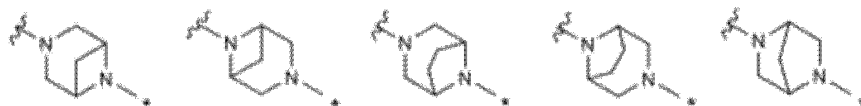
R⁴ est un groupe alkyle en C1 à C6.

15

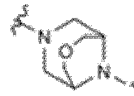
2. Composé selon la revendication 1, le cycle D étant un cycle hétérocyclique ponté à 7 à 8 chaînons saturé ayant deux atomes d'azote de cycle et éventuellement ayant un troisième hétéroatome de cycle qui est un oxygène, ledit cycle étant éventuellement substitué avec (a) un à quatre groupes choisis indépendamment parmi des groupes halogène, OH, alkyle en C1 à C3 qui est éventuellement substitué par 1 à 3 groupes fluoro, ou alcoxy en C1 à C3 qui est éventuellement substitué par 1 à 3 groupes fluoro, (b) un cycle cycloalkylidène en C3 à C6 ou (c) un groupe oxo.

25

3. Composé selon la revendication 2, le cycle D étant



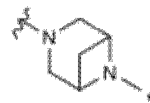
ou



la ligne ondulée indiquant le point d'attachement du cycle D au cycle comprenant X1, X2, X3 et X4 et l'astérisque indiquant le point d'attachement à E.

5

4. Composé selon la revendication 3, le cycle D étant



5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, B étant un groupe hydroxyalkyle en C2 à C6- la partie alkyle étant éventuellement substituée avec un cycle cycloalkylidène en C3 à C6.

10

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, B étant un groupe (hetcyc^a)alkyle en C1 à C3-

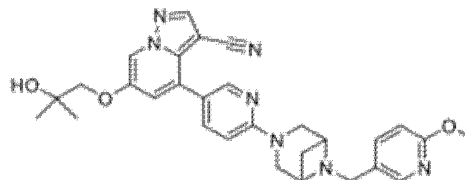
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, X¹ étant N et X², X³ et X⁴ étant un groupe CH.

15

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, A étant CN.

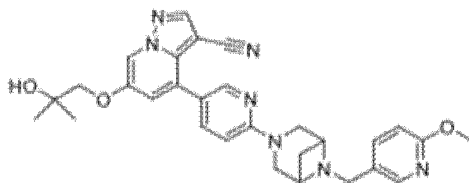
20

9. Composé selon la revendication 1 qui est

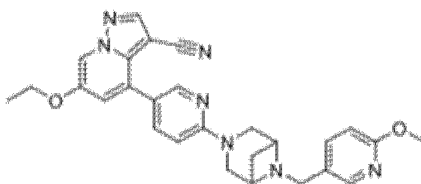


ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé selon la revendication 9 qui est

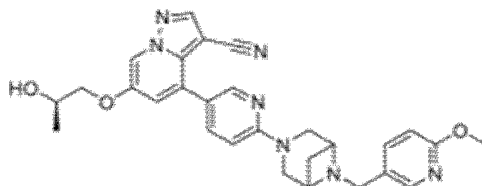


11. Composé selon la revendication 1 qui est



5 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

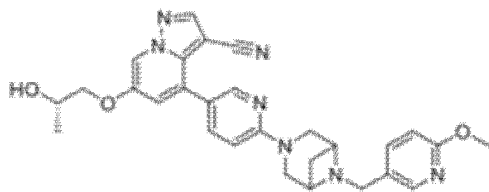
12. Composé selon la revendication 1 qui est



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

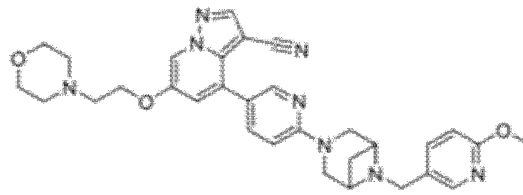
13. Composé selon la revendication 1 qui est



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15

14. Composé selon la revendication 1 qui est



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15. Composition pharmaceutique, comprenant un composé, ou un de
5 ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des
revendications 1 à 14, mélangé avec un diluant ou un véhicule
pharmaceutiquement acceptable.

16. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
10 selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour une utilisation dans le
traitement du cancer.

17. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour
une utilisation selon la revendication 16, le cancer étant un cancer associé à
15 RET.

18. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour
une utilisation selon la revendication 17, le cancer associé à RET étant un
cancer ayant une dérégulation dans un gène RET, une protéine kinase RET, ou
20 l'expression ou l'activité ou le niveau de l'un quelconque de ceux-ci.

19. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour
une utilisation selon l'une quelconque des revendications 17 à 18, le cancer
associé à RET étant choisi dans le groupe constitué par : le cancer du poumon,
25 le cancer thyroïdien papillaire, le cancer thyroïdien médullaire, le cancer
thyroïdien différencié, le cancer thyroïdien récurrent, le cancer thyroïdien
différencié réfractaire, la néoplasie endocrine multiple de type 2A ou 2B
(MEN2A ou MEN2B, respectivement), le phéochromocytome, l'hyperplasie

parathyroïdienne, le cancer du sein, le cancer colorectal, le carcinome cellulaire rénal papillaire, la ganglioneuromatose de la muqueuse gastro-entérique et le cancer cervical.

5 20. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon la revendication 19, le cancer du poumon étant le cancer du poumon de fusion de RET ou le cancer étant le cancer thyroïdien médullaire.

10 21. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour une utilisation selon la revendication 19, le cancer du poumon étant le carcinome du poumon à cellules petites, le cancer du poumon à cellules non petites, le carcinome cellulaire du poumon des bronchioles ou l'adénocarcinome du poumon.

15 22. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, formulé pour une administration orale.