

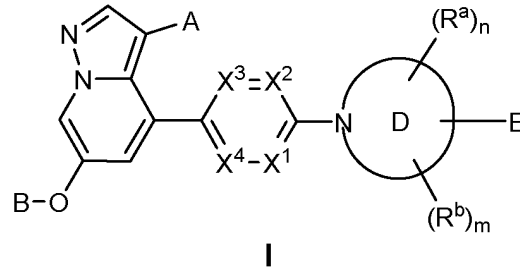
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46463 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **46463**
- (22) Date de Dépôt : **10.10.2017**
- (30) Données de Priorité : **10.10.2016 US 201662406275 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/055993 10.10.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street Boulder, CO 80301 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **REN, Li ; ANDREWS, Steven W. ; TANG, Tony P. ; JIANG, Yutong ; HAAS, Julia ; ARONOW, Sean ; BRANDHUBER, Barbara J. ; COOK, Adam ; KOLAKOWSKI, Gabrielle R. ; MCFADDIN, Elizabeth A. ; MCKENNEY, Megan L. ; METCALF, Andrew T. ; MORENO, David A. ; BLAKE, James F. ; COLLIER, James ; MCKNULTY, Oren T. ; RAMANN, Ginelle A. ; WALLS, Shane M.**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17787844.4**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE SUBSTITUÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA KINASE RET**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule I : (I) ou un sel ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci, dans laquelle A, B, X 1 , X 2 , X 3 , X 4 , le cycle D, E, R a , R b , n et m ont les significations données dans la description, qui sont des inhibiteurs de la kinase RET et sont utiles dans le traitement et la prévention de maladies qui peuvent être traitées avec un inhibiteur de kinase RET, y compris des maladies et des troubles associés à RET.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule I :



et sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, dans lequel :

X^1 , X^2 , X^3 et X^4 sont indépendamment CH, CCH₃, CF ou N, dans lequel zéro, un

- 5 ou deux de X^1 , X^2 , X^3 et X^4 est un N ;

A est un H, CN, Cl, méthyle, éthyle ou cyclopropyle ;

B est :

- (a) un hydrogène,
- (b) un alkyle en C1-C6 éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro,
- 10 (c) un hydroxyalkyle en C2-C6- dans lequel la fraction alkyle est éventuellement substituée par un cycle cycloalkylidène en C3-C6,
- (d) un dihydroxyalkyle en C3-C6- dans lequel la fraction alkyle est éventuellement substituée par un cycle cycloalkylidène en C3-C6,
- (e) un (alcoxy en C1-C6)alkyle en C1-C6- éventuellement substitué par 1 à
- 15 3 fluoro,
- (f) un (R^1R^2N)alkyle en C1-C6- où R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un H, alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), (alcoxy en C1-C6)alkyle en C1-C6- et (alcoxy en C1-C6)C(=O)- ;
- (g) un hetAr¹alkyle en C1-C3-, où hetAr¹ est un cycle hétéroaryle de 5 à
- 20 6 chaînons ayant 1 à 3 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N, O et S et est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants alkyle en C1-C6 choisis indépendamment ;
- (h) un (cycloalkyl en C3-C6)alkyle en C1-C3-,
- (i) un (hetCyc^a)alkyle en C1-C3-,
- 25 (j) un hetCyc^a,

- (k) un $(R^1R^2N)C(=O)$ alkyle en C1-C6- où R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un H et un alkyle en C1-C6,
- (l) $(R^1R^2N)C(=O)-$, où R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi un H et un alkyle en C1-C6, ou
- 5 (m) un $\text{hetCyc}^aC(=O)$ alkyle en C1-C6- ;
hetCyc^a est un noyau hétérocyclique de 4 à 6 chaînons ayant 1 à 2 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N et O et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un OH, alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), hydroxyalkyle en C1-C6,
- 10 halogène, (alkyl en C1-C6) $C(=O)-$, alcoxy en C1-C6, oxo et (alcoxy en C1-C6) $C(=O)-$;
le cycle D est
- (i) un noyau hétérocyclique monocyclique saturé de 4 à 7 chaînons ayant un hétéroatome de cycle qui est l'azote,
- 15 chaque R^a est indépendamment un alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), un hydroxyalkyle en C1-C6 ou un (alcoxy en C1-C6)alkyle en C1-C6- ;
 R^b est (a) un hydroxy,
- (c) un hetCyc^bCH_2- dans lequel hetCyc^b est un noyau hétérocyclique de 4 à 6 chaînons ayant 1 à 2 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N et O et dans lequel hetCyc^b est éventuellement substitué par un alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro),
- 20 (e) un R^cR^dN- ou
(f) un $R^cR^dNCH_2-$;
- 25 R^c est un hydrogène ou un alkyle au C1-C6 ; et
 R^d est un hydrogène ou un alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro) ;
n est 0 ou 1 ;
m est 0 ou 1 ;
- 30 E est :
- (d) un Ar^1 alkyle en C1-C6- dans lequel ladite fraction alkyle est éventuellement substituée par 1 à 3 fluoro,

- (e) un hetAr²alkyle en C1-C6-,
 (g) un Ar¹O-,
 (h) un hetAr²O-,
 (l) un Ar¹C(=O)NR^g- où R^g est un H ou un alkyle C1-C6, ou

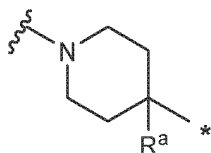
- 5 (m) un hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- où p est 0 ou 1 ;

Ar¹ est un phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment dans le groupe constitué par un halogène, CN, alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), alcoxy en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), (alcoxy en C1-C6)alkyle en C1-C6-
 10 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), cycloalkyle en C3-C6, hydroxyalkyle en C1-C6, (alkyle en C1-C6)SO₂-, R^eR^fN- et (R^eR^fN)alkyle en C1-C6- où chaque R^e et R^f est indépendamment un H ou un alkyle en C1-C6 ;

hetAr² est un cycle hétéroaryle de 5 à 6 chaînons ayant 1 à 3 hétéroatomes de cycle choisis indépendamment parmi N, O et S, ou un hétéroaryle bicyclique de
 15 9 à 10 chaînons ayant 1 à 2 atomes d'azote de cycle, dans lequel hetAr² est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué par un halogène, CN, alkyle en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), alcoxy en C1-C6 (éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro), (alcoxy en C1-C6)alkyle en C1-C6- (éventuellement
 20 substitué par 1 à 3 fluoro) et hydroxyalcoxy en C1-C6.

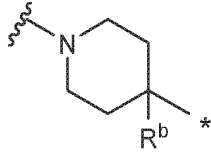
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel chaque R^a est un groupe alkyle en C1-C6 choisi de manière indépendante.

25 3. Composé selon la revendication 2, dans lequel D est



dans lequel la ligne ondulée indique le point de fixation du cycle D au cycle comprenant X¹, X², X³ et X⁴, et l'astérisque indique le point de fixation du cycle D au groupe E.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel D est



dans lequel la ligne ondulée indique le point de fixation du cycle D au cycle comprenant X^1 , X^2 , X^3 et X^4 , et l'astérisque indique le point de fixation au groupe

5 E.

5. Composé selon la revendication 4, dans lequel E est (d) un Ar^1 alkyle en C1-C6- dans lequel ladite fraction alkyle est éventuellement substituée par 1 à 3 fluoro, (e) un $hetAr^2$ alkyle en C1-C6-, (g) un Ar^1O -, (h) un $hetAr^2O$ -, (l) un $Ar^1C(=O)NR^g$ - où R^g est un H ou un alkyle en C1-C6, ou (m) un $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ - où p est 0 ou 1.

10

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel B est un alkyle en C1-C6 éventuellement substitué par 1 à 3 fluoro.

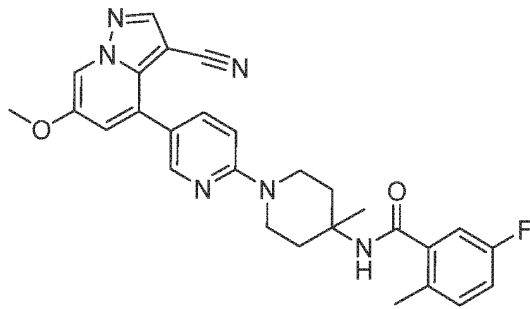
15

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel X^1 est N, et X^2 , X^3 et X^4 sont un CH.

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

20

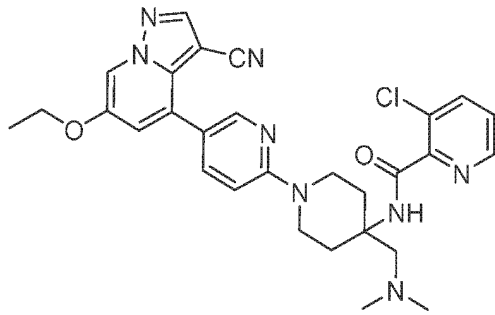
9. Composé selon la revendication 1 qui est



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25

10. Composé selon la revendication 1 qui est :



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable

de celui-ci.

- 5 11. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec un diluant ou un support pharmaceutiquement acceptable.
- 10 12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement du cancer.
13. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une
15 utilisation selon la revendication 12, dans lequel le cancer est un cancer associé à RET.
14. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une
20 utilisation selon la revendication 13, dans lequel le cancer associé à RET est un cancer ayant un trouble de la régulation dans un gène RET, une protéine RET kinase, ou l'expression ou l'activité ou le niveau de l'un quelconque ces derniers causé par une ou plusieurs mutations ponctuelles dans le gène RET.
15. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une
25 utilisation selon la revendication 13 ou 14, dans lequel le cancer associé à RET est choisi dans le groupe constitué par : le cancer du poumon, le cancer papillaire de la thyroïde, le cancer médullaire de la thyroïde, le cancer différencié de la

thyroïde, le cancer de la thyroïde récurrent, le cancer de la thyroïde différencié réfractaire, la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A ou 2B (respectivement, MEN2A ou MEN2B), le phéochromocytome, l'hyperplasie parathyroïdienne, le cancer du sein, le cancer colorectal, le carcinome rénal papillaire, la ganglioneuromatose de la muqueuse gastro-intestinale et le cancer du col de l'utérus.

16. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, dans lequel le médicament est formulé pour une administration orale.