

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52370 B1**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/45; A61K 31/501; C07D 213/04; C07D 498/08; C07D 451/02; C07D 487/08; C07D 401/14**

-
- (21) N° Dépôt : **52370**
- (22) Date de Dépôt : **25.10.2018**
- (30) Données de Priorité : **27.10.2017 US 201762577883 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/079276 25.10.2018**
- (71) Demandeur(s) :
- **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
 - **Hydra Biosciences, LLC, 405 Concord Avenue P.O. Box 147 Belmont, MA 02478 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **Bouyssou, Thierry ; Gottschling, Dirk ; Heine, Niklas ; Smith Keenan, Lana Louise ; Lowe, Michael D. ; Razavi, Hossein ; Sarko, Christopher Ronald ; Surprenant, Simon ; Takahashi, Hidenori ; Turner, Michael Robert ; Wu, Xinyuan**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.,TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP20197194.2**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE LA PYRIDINE ET LEURS UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES COMME INHIBITEURS DU TRPC6**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés ayant une activité inhibitrice de TRPC6 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant ces composés, l'utilisation de ces composés dans le traitement de diverses maladies et troubles, des procédés de préparation de ces composés et des intermédiaires utiles dans ces procédés.

REVENDEICATIONS

1. Composé choisi dans le groupe consistant en :
- 5 [4-(6-amino-4-méthyle-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[5-(4-fluoro-phénoxy)-4-méthoxy-pyridine-2-yl]-méthanone,
- [4-(6-amino-4-méthyle-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-(4-méthoxy-5-phénoxy-pyridine-2-yl)-méthanone,
- [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[5-(4-fluoro-phénoxy)-4-méthoxy-pyridine-2-yl]-méthanone,
- 10 [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(4-trifluorométhyle-phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone,
- [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(4-méthoxy-phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone,
- [4-(6-amino-4-éthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone,
- 15 5-éthoxy-6-(1-{4-méthoxy-5-[4-(trifluorométhyle)phénoxy]pyridine-2-carbonyl}pipéridine-4-yl)pyridazine-3-amine, et
- 6-(1-{4-méthoxy-5-[4-(trifluorométhyle)phénoxy]pyridine-2-carbonyl}pipéridine-4-yl)-5-méthylpyridazine-3-amine.
- 20
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-amino-4-méthyle-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[5-(4-fluoro-phénoxy)-4-méthoxy-pyridine-2-yl]-méthanone.
- 25
3. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-amino-4-méthyl-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-(4-méthoxy-5-phénoxy-pyridine-2-yl)-méthanone.
- 30
4. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[5-(4-fluoro-phénoxy)-4-méthoxy-pyridine-2-yl]-méthanone.

5. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(4-trifluorométhyle-phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone.
- 5 6. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-amino-4-méthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(4-méthoxy-phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone.
7. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est [4-(6-Amino-4-éthoxy-pyridazine-3-yl)-pipéridine-1-yl]-[4-méthoxy-5-(phénoxy)-pyridine-2-yl]-méthanone.
- 10
8. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est 5-éthoxy-6-(1-{4-méthoxy-5-[4- (trifluorométhyle)phénoxy]pyridine-2-carbonyl}pipéridine-4-yl)pyridazine-3-amine.
- 15
9. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est 6-(1-{4-méthoxy-5-[4- (trifluorométhyle)phénoxy]pyridine-2-carbonyl}pipéridine-4-yl)-5-méthylpyridazine-3-amine.
- 20
10. Sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.
11. Composition pharmaceutique comprenant l'un quelconque des composés selon la revendication 1 à 9, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 10, et facultativement un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 25
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 10 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble qui peut être soulagé par l'inhibition de TRPC6, dans lequel la maladie ou le trouble est choisi dans le groupe consistant en une hypertrophie cardiaque, une ischémie, une lésion d'ischémie-reperfusion, l'hypertension, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, la
- 30

resténose, une pneumopathie obstructive chronique, une fibrose kystique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), des troubles mentaux induits par un traumatisme, l'asthme, une pneumopathie obstructive chronique, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, la maladie
5 inflammatoire de l'intestin, la sclérose en plaques, une dystrophie musculaire, la dystrophie musculaire de Duchenne, l'hypertension induite par la grossesse ou une prééclampsie, la stéatohépatite non alcoolique, une maladie à changement minimal, une hyalinose segmentaire et focale (HSF), un syndrome néphrotique, une maladie rénale diabétique (DKD) ou une néphropathie diabétique, une maladie rénale chronique, une
10 insuffisance rénale, une insuffisance rénale terminale, une ischémie ou une lésion d'ischémie-reperfusion, un cancer, une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un emphysème et le diabète.