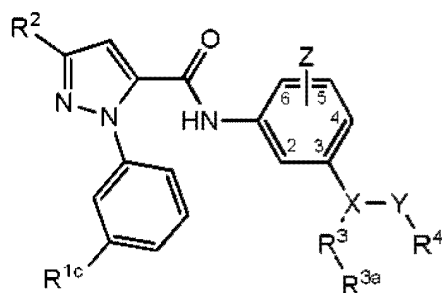


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53399 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 231/14; A61K 31/415**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **53399**
- (22) Date de Dépôt : **09.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **07.03.2014 US 201461949808 P**
- (71) Demandeur(s) : **BioCryst Pharmaceuticals, Inc., 4505 Emperor Blvd. Durham, NC 27703 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **WU, Minwan ; ZHANG, Weihe ; BABU, Yarlagadda S. ; KOTIAN, Pravin L. ; CHINTAREDDY, Venkat R ; KUMAR, Satish V**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP20191747.3**
- 
- (54) Titre : **PYRAZOLES SUBSTITUÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA KALLICRÉINE PLASMATIQUE HUMAINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I), tels que décrits ici, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Les composés sont des inhibiteurs de la kallikréine plasmaticque. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de l'invention, et des procédés impliquant l'utilisation des composés et compositions de l'invention et le traitement et la prévention de maladies et conditions caractérisées par une activité indésirable de kallikréine plasmaticque.

## REVENDEICATIONS

1. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, représenté par la formule II :



(II)

dans laquelle :

X représente un groupe CH, C(OH), C(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle), -C(NH<sub>2</sub>), -C(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(N<sub>3</sub>), -C(CN), -C(NO<sub>2</sub>), -C(S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>), -C[-C(=O)R<sup>c</sup>], -C[-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -C[-C(=O)SR<sup>c</sup>], -C[-S(O)R<sup>c</sup>], -C[-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>], -C[S(O)(OR<sup>c</sup>)], -C[-S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>c</sup>)], -C[-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>], -C(halogène), -C[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle], -C[(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)carbocyclyle], -C[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle substitué], -C[(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcényle], -C[(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcényle substitué], -C[(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcynyle], -C[(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcynyle substitué], -C[aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle], ou un atome N ;

-Y-R<sup>4</sup> représente un groupe -((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NH-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-R<sup>4</sup>, -NH-R<sup>4</sup>, -NHCH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -NHC(O)-R<sup>4</sup>, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)CH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)-R<sup>4</sup>, -N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]R<sup>4</sup>, -hétérocyclyle-R<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -OCH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -OC(O)-R<sup>4</sup>, -SCH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup> ou -SR<sup>4</sup>, ledit groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle du groupe -((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup> étant éventuellement substitué ;

Z est absent ou représente un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué par un groupe halogéno, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, aryle, aryloxy, amino, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -C(O)NH<sub>2</sub>, cyano, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>a</sup>, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NHC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>, (CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SCH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>a</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>a</sup> et S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>a</sup> ; ou en variante Z représente un groupe hétérocyclyle aromatique de 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par les atomes N, O et S ;

R<sup>1c</sup> représente un groupe halogéno, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, cyano, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, formyle, acyle, -NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(OH), -C(=NH)NH(C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle), -C(=NH)NH(C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)halogénoalkyle), -C(=NH)NH(C(O)S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle), -C(=NH)NH(C(O)(OCH(C<sub>1</sub>-

$C_6$ alkyl)OC(O)( $C_1$ - $C_6$ alkyle), aryle éventuellement substitué, ou hétéroaryle éventuellement substitué ;

$R^2$  représente un groupe halogéno, ( $C_1$ - $C_6$ alkyle, ( $C_3$ - $C_8$ )cycloalkyle, ( $C_1$ - $C_6$ )fluoroalkyle,  $-OCH_3$ ,  $-Si(CH_3)_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(O)OH$ , cyano ou phényle ;

$R^3$  représente un groupe  $-NH-$ ,  $-O-$ , aryle éventuellement substitué, hétéroaryle, phényle, carbocyclyle or hétérocyclyle ;

$R^{3a}$  est absent ou représente un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué par un groupe halogéno, hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ alkyle,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , ( $C_1$ - $C_6$ )alcoxy, aryle, aryloxy, amino, amino( $C_1$ - $C_6$ alkyle,  $-C(O)NH_2$ , cyano,  $-NHC(O)(C_1$ - $C_6$ alkyle,  $-SO_2(C_1$ - $C_6$ alkyle,  $-SO_2NH_2$ , ( $C_3$ - $C_8$ )cycloalkyle,  $(CH_2)_rOR^a$ ,  $NO_2$ ,  $(CH_2)_rNR^aR^b$ ,  $(CH_2)_rC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $NR^aC(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $NHC(=NR^a)NR^cR^d$ ,  $NR^aR^b$ ,  $SO_2NR^cR^d$ ,  $NR^aSO_2NR^cR^d$ ,  $NR^aSO_2-(C_1$ - $C_6$ alkyle,  $NR^aSO_2R^a$ ,  $S(O)_pR^a$ ,  $(CF_2)_rCF_3$ ,  $NHCH_2R^a$ ,  $OCH_2R^a$ ,  $SCH_2R^a$ ,  $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ ,  $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$  ou  $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$  ; ou en variante  $R^{3a}$  représente un groupe hétérocyclyle aromatique de 5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par les atomes N, O et S ;

$R^4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ alkyle éventuellement substitué, ( $C_3$ - $C_8$ )cycloalkyle éventuellement substitué, hétérocyclyl( $C_1$ - $C_6$ alkyle, ( $C_3$ - $C_8$ )cycloalkyl( $C_1$ - $C_6$ alkyle,  $-CH_2OH$ ,  $-CH((C_1$ - $C_6$ alkyl)OH,  $-CH(NH_2)CH((C_1$ - $C_6$ alkyle) $_2$ , aryle éventuellement substitué, aryl( $C_1$ - $C_6$ alkyle éventuellement substitué, hétéroaryle, hétéroaryl( $C_1$ - $C_6$ alkyle éventuellement substitué,  $-CH_2S(C_1$ - $C_6$ alkyle, amino ou cyano ;

chaque  $R^a$  et  $R^b$  représente indépendamment un atome H, un groupe ( $C_1$ - $C_8$ alkyle, ( $C_2$ - $C_8$ )alcényle, ( $C_2$ - $C_8$ )alcynyle, aryl( $C_1$ - $C_8$ alkyle, ( $C_3$ - $C_8$ )carbocyclyle,  $-C(=O)R^c$ ,  $-C(=O)OR^c$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $-C(=O)SR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $-S(O)(OR^c)$  ou  $-SO_2NR^cR^d$  ;

chaque  $R^c$  et  $R^d$  représente indépendamment un atome H, un groupe ( $C_1$ - $C_8$ alkyle, ( $C_2$ - $C_8$ )alcényle, ( $C_2$ - $C_8$ )alcynyle, ( $C_4$ - $C_8$ )carbocyclyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué,  $-C(=O)(C_1$ - $C_8$ alkyle,  $-S(O)_n(C_1$ - $C_8$ alkyle ou aryl( $C_1$ - $C_8$ alkyle ; ou

lorsque  $R^c$  et  $R^d$  sont liés à un atome d'azote commun, ils peuvent ensuite former un noyau hétérocyclique de 3 à 7 chaînons dans lequel éventuellement un atome de carbone dudit noyau hétérocyclique peut être remplacé par un groupe  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^a-$  ;

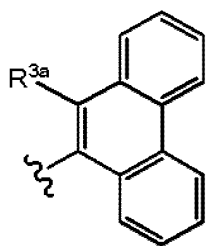
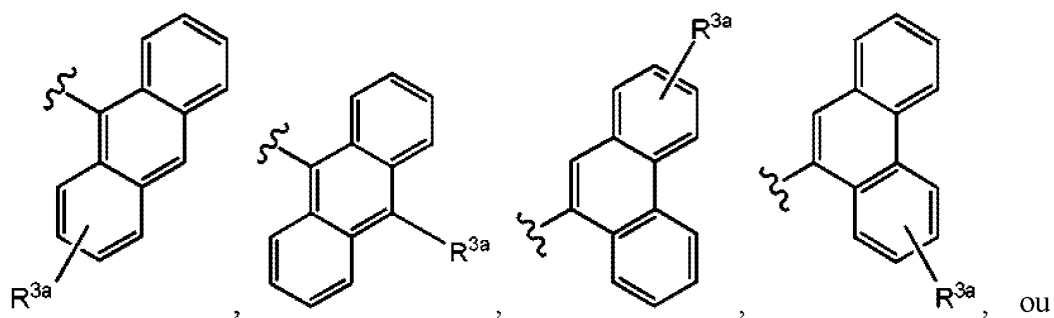
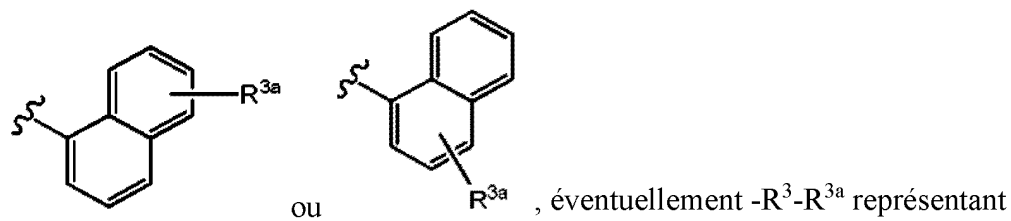
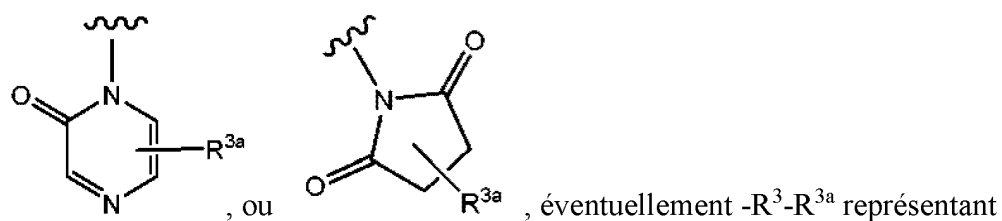
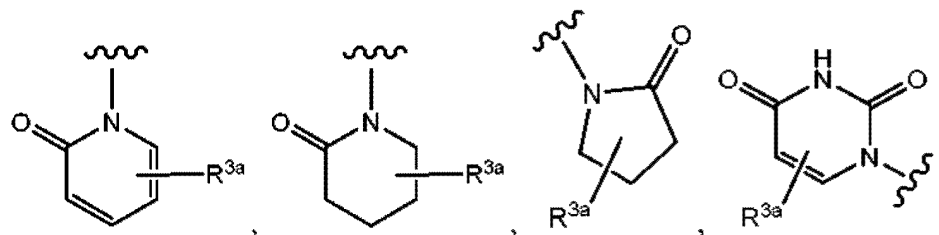
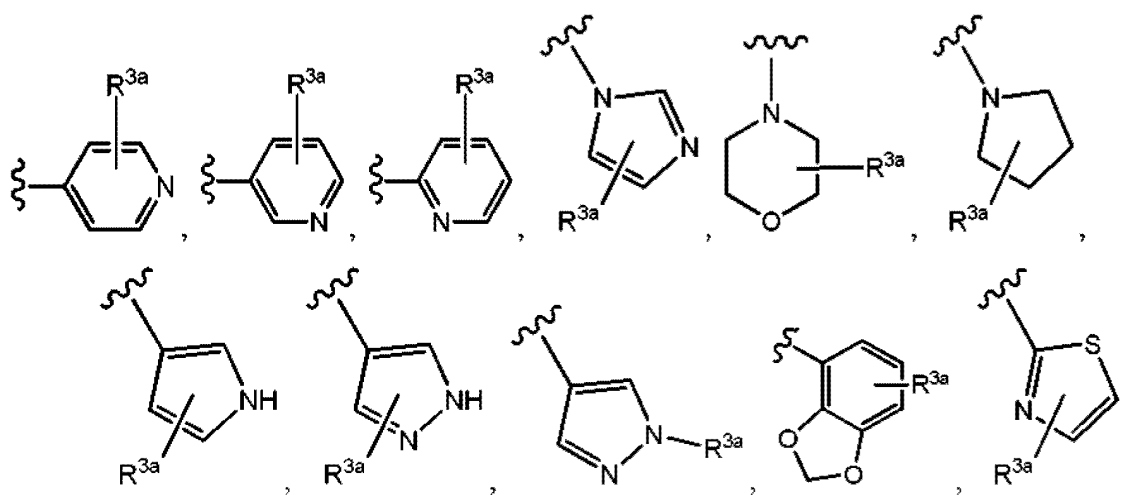
$n$  vaut 2 ou 3 ;

$r$  vaut indépendamment pour chaque occurrence 0, 1, 2 ou 3 ;

$p$  vaut indépendamment pour chaque occurrence 0, 1 ou 2 ; et

la configuration stéréochimique au niveau d'un quelconque centre chiral est  $R$ ,  $S$  ou un mélange de  $R$  et  $S$ .

2. Composé selon la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :  
X représentant un groupe CH, C(OH), C(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle), C(NH<sub>2</sub>), ou un atome N ;  
-Y-R<sup>4</sup> représentant un groupe -((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NH-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-R<sup>4</sup>, -NH-R<sup>4</sup>, -NHCH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -NHC(O)-R<sup>4</sup>, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup>, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)CH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH)-R<sup>4</sup>, -N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]R<sup>4</sup>, -hétérocyclyl-R<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -OCH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, -OC(O)-R<sup>4</sup>, -SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ou -SR<sup>4</sup>, ledit groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle du groupe -((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)-R<sup>4</sup> étant éventuellement substitué ;  
Z est absent ou représente un groupe halogéno, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, aryle, aryloxy, amino, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -C(O)NH<sub>2</sub>, cyano, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ou (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle ;  
R<sup>1c</sup> représente un groupe halogéno, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, cyano, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, formyle, acyle, ou aryle éventuellement substitué ;  
R<sup>3a</sup> est absent ou représente un ou plusieurs substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué par un groupe halogéno, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, aryle, aryloxy, amino, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -C(O)NH<sub>2</sub>, cyano, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ; et  
R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué, hétérocyclyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, -CH<sub>2</sub>OH, -CH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)OH, -CH(NH<sub>2</sub>)CH((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle)<sub>2</sub>, aryle éventuellement substitué, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué, hétéroaryle, hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué, -CH<sub>2</sub>S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, amino ou cyano.
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, X représentant un groupe CH.
4. Composé selon la revendication 1 ou 2, -X-Y- représentant un groupe -CHNHCH<sub>2</sub>-, -C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou -CHOCH<sub>2</sub>-.
5. Composé selon la revendication 1 ou 2, R<sup>3</sup> représentant un groupe phénylène-R<sup>3a</sup>.
6. Composé selon la revendication 1 ou 2, -R<sup>3</sup>-R<sup>3a</sup> représentant



7. Composé selon la revendication 1 ou 2, R<sup>3a</sup> étant absent.
8. Composé selon la revendication 1 ou 2, R<sup>4</sup> représentant un groupe cyclopropyle.
9. Composé selon la revendication 1 ou 2, R<sup>3</sup> représentant un groupe phényle, et R<sup>3a</sup> représentant un groupe *ortho*, *mé*ta ou *para* -OH, or R<sup>3</sup> représentant un groupe phényle, et R<sup>3a</sup> représentant un groupe *ortho*, *mé*ta ou *para* -NH<sub>2</sub>, or R<sup>3</sup> représentant un groupe phényle, et R<sup>3a</sup> représentant un groupe *ortho*, *mé*ta ou *para* -CN.
10. Composé selon la revendication 1 ou 2, Z étant absent ou Z représentant un groupe fluoro ou chloro ou 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl, ou 5-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle, éventuellement Z représentant un groupe 6-F.
11. Composé selon la revendication 1 ou 2, R<sup>1c</sup> représentant un groupe aminométhyle ou cyano ou -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, R<sup>2</sup> représentant un groupe -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, *tert*-butyle, cyclopropyle, -OCH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, cyano ou phényle.
13. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un vecteur pharmaceutiquement acceptable, éventuellement ladite composition pharmaceutique étant formulée pour une administration parentérale ou une administration orale, éventuellement ladite composition pharmaceutique étant formulée pour le traitement prophylactique ou thérapeutique d'une maladie ou d'un état dans lequel il est souhaitable de réduire l'activité de la kallibréine plasmatique ;  
ladite maladie ou ledit état étant choisi dans le groupe constitué par un accident vasculaire cérébral, une inflammation, une lésion de reperfusion, un infarctus aigu du myocarde, une thrombose veineuse profonde, un état post-traitement fibrinolytique, une angine de poitrine, un œdème, un œdème de Quincke, un œdème de Quincke héréditaire, une septicémie, une arthrite, une hémorragie, une perte de sang pendant un pontage cardio-pulmonaire, une maladie inflammatoire de l'intestin, le diabète sucré, une rétinopathie, une rétinopathie diabétique, un œdème maculaire diabétique, une dégénérescence maculaire diabétique, un œdème maculaire lié à l'âge, une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une rétinopathie proliférative, une neuropathie, l'hypertension, un œdème cérébral, une excrétion accrue d'albumine, une macroalbuminurie et

une néphropathie.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie ou d'un état dans lequel il est souhaitable de réduire l'activité de la kallibréine plasmatique;

ladite maladie ou ledit état étant choisi dans le groupe constitué par un accident vasculaire cérébral, une inflammation, une lésion de reperfusion, un infarctus aigu du myocarde, une thrombose veineuse profonde, un état post-traitement fibrinolytique, une angine de poitrine, un œdème, un œdème de Quincke, un œdème de Quincke héréditaire, une septicémie, une arthrite, une hémorragie, une perte de sang pendant un pontage cardio-pulmonaire, une maladie inflammatoire de l'intestin, le diabète sucré, une rétinopathie, une rétinopathie diabétique, un œdème maculaire diabétique, une dégénérescence maculaire diabétique, un œdème maculaire lié à l'âge, une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une rétinopathie proliférative, une neuropathie, l'hypertension, un œdème cérébral, une excrétion accrue d'albumine, une macroalbuminurie et une néphropathie.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication 14, ladite maladie ou ledit état étant un œdème de Quincke.

16. Composé pour une utilisation selon la revendication 14, ladite maladie ou ledit état étant un œdème de Quincke héréditaire.