

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53670 B1**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/4375; A61K 31/519;  
A61P 13/12; A61P 25/04;  
A61P 25/22; C07D 471/04;  
A61P 27/02; A61P 3/04;  
A61P 3/10; A61P 35/00;  
A61P 9/12; A61P 25/24**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**53670**
- (22) Date de Dépôt :  
**18.09.2019**
- (30) Données de Priorité :  
**18.09.2018 US 201862732728 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2019/051680 18.09.2019**
- (71) Demandeur(s) :  
**GFB (ABC), LLC, 124 Washington Street Suite 101 Foxboro, MA 02035 (US)**
- (72) Inventeur(s) :  
**YU, Maolin ; LEDEBOER, Mark, W. ; DANIELS, Matthew, H. ; HARMANGE, Jean-Christophe, P.**
- (74) Mandataire :  
**CABINET BOUTAHAR & ASSOCIES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19863481.8

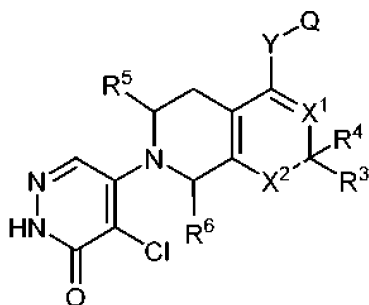
---

(54) Titre : **PYRIDAZINONES ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés selon la formule (I) et des compositions pharmaceutiques associées. L'invention concerne également des procédés thérapeutiques, par exemple, pour le traitement de maladies rénales, faisant appel aux composés représentés par la formule (I). formule I

## Revendications

1. Composé de formule structurelle I :



(I), ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

dans lequel :

« --- » est une liaison double ou une liaison simple ;

X<sup>1</sup> est N ou CH ;

lorsque « --- » est une liaison double, X<sup>2</sup> est N ou CH ;

lorsque « --- » est une liaison simple, X<sup>2</sup> est N(CH<sub>3</sub>),

lorsque X<sup>1</sup> est CH, X<sup>2</sup> est N ou N(CH<sub>3</sub>) ;

Y est -O-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-, cyclopropan-1,1-diyle ou -CH(CH<sub>3</sub>)- ;

Q est 2-trifluorométhyl-4-fluorophényle, 2-difluorométhyl-4-fluorophényle, 2-trifluorométhylphényle, 2-méthyl-4-fluorophényle, 2-chloro-4-fluorophényle, 2-chlorophényle, 1-(benzyl)-4-méthylpiperidin-3-yle, 4-trifluorométhylpyridin-3-yle, 2-trifluorométhyl-6-fluorophényle, 2-trifluorométhyl-3-cyanophényle, 2-éthyl-3-fluorophényle, 2-chloro-3-cyanophényle, 2-trifluorométhyl-5-fluorophényle, ou 2-difluorométhylphényle ;

R<sup>3</sup> est hydrogène, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> ou -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH ; et lorsque « --- » est une liaison double, R<sup>4</sup> est absent ;

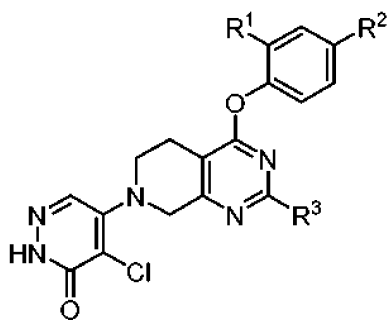
et lorsque « --- » est une liaison simple, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont pris conjointement pour former =O ;

et

chacun de R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> est indépendamment hydrogène ou -CH<sub>3</sub>,

à condition que si X<sup>1</sup> est N, X<sup>2</sup> est N, Y est -O- ou -N(CH<sub>3</sub>)-, et Q est 2-trifluorométhylphényle, alors au moins l'un de R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> n'est pas hydrogène.

2. Composé selon la revendication 1, représenté par la formule structurelle II :



(II), ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; dans

lequel :

R<sup>1</sup> est chloro, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> ou -CH<sub>3</sub> ;

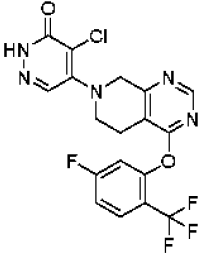
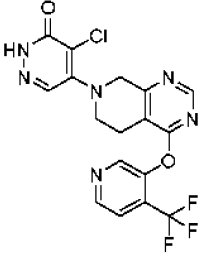
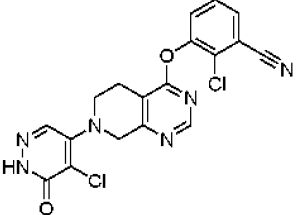
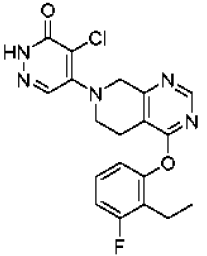
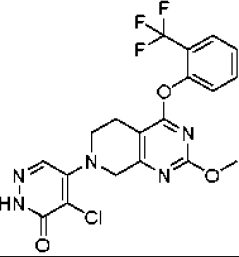
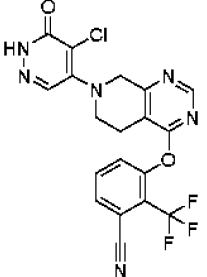
R<sup>2</sup> est hydrogène ou fluoro ; et

R<sup>3</sup> est hydrogène, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH ou CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH.

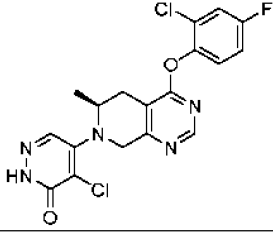
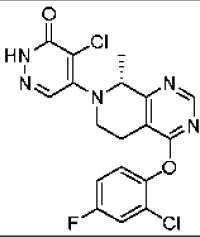
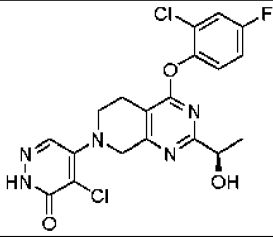
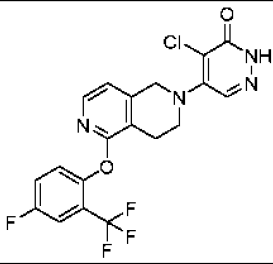
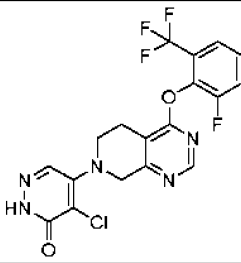
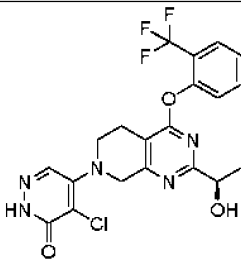
3. Composé selon la revendication 2, dans lequel lorsque R<sup>1</sup> est -CHF<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> n'est pas hydrogène.

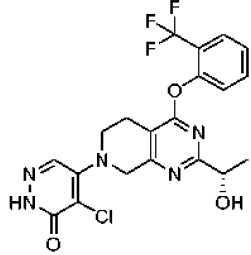
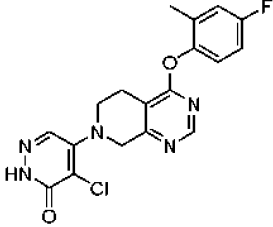
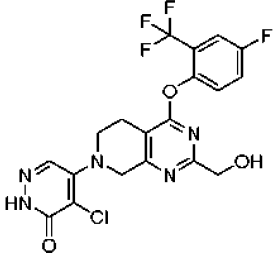
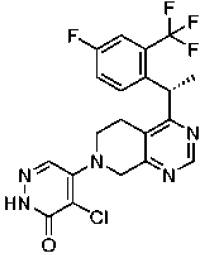
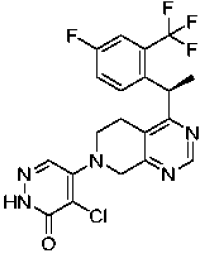
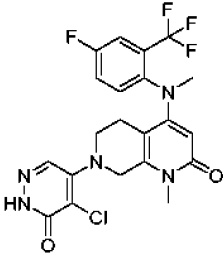
4. Composé selon la revendication 1, choisi parmi l'un quelconque des composés suivants, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :

Composé	Structure
100	
101	
102	
103	
104	
105	

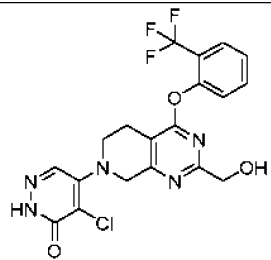
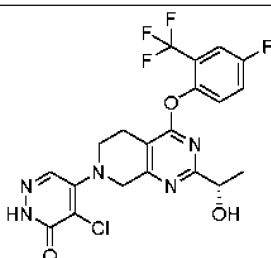
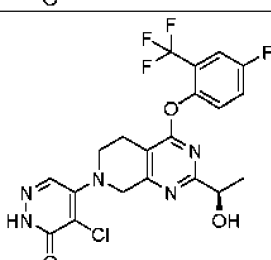
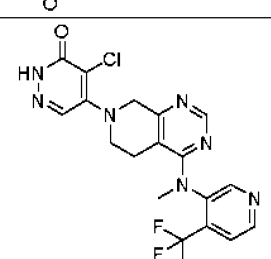
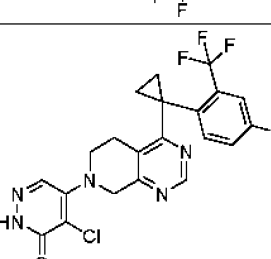
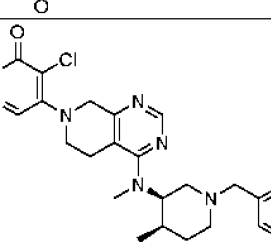
Composé	Structure
106	
107	
108	
109	
110	
111	

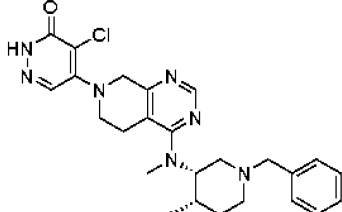
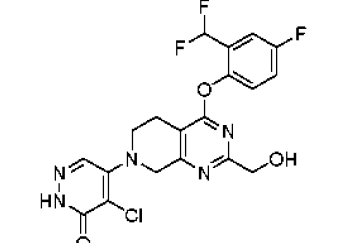
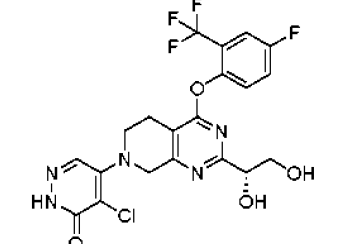
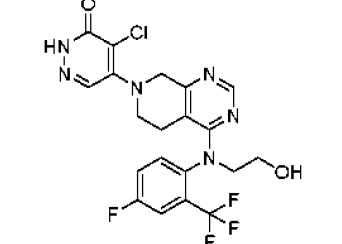
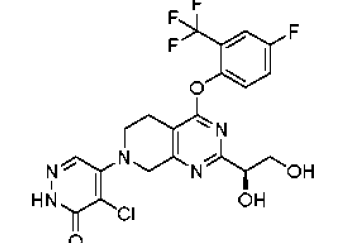
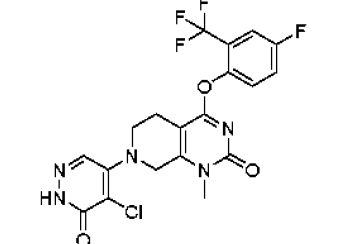
Composé	Structure
112	
113	
114	
115	
116	
117	

Composé	Structure
117a	
118	
119	
120	
121	
122	

Composé	Structure
123	
124	
125	
126	
126a	
127	



Composé	Structure
128	
129	
130	
131	
132	
133	

Composé	Structure
133a	
134	
135	
136	
137	
138	

Composé	Structure
139	
140	

5. Composé selon la revendication 4, choisi parmi l'un quelconque des composés suivants, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :

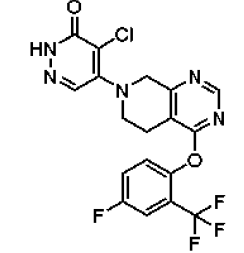
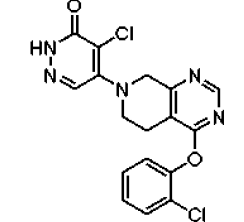
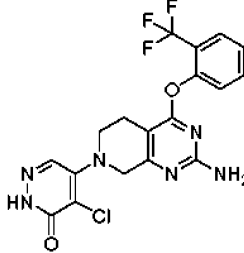
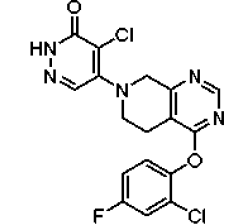
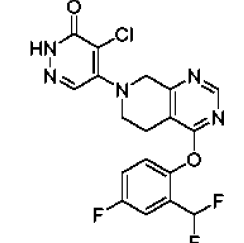
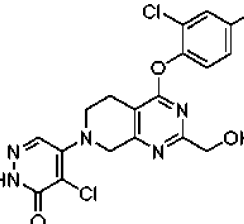
Composé	Structure
100	
101	
102	

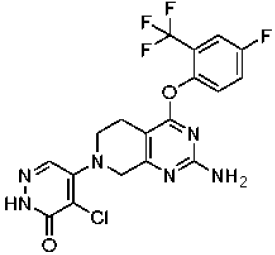
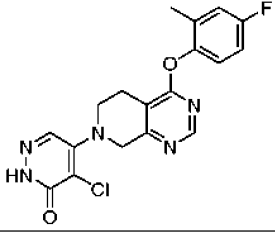
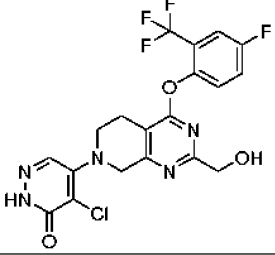
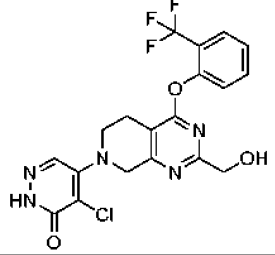
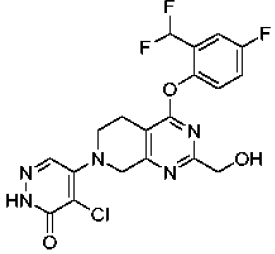
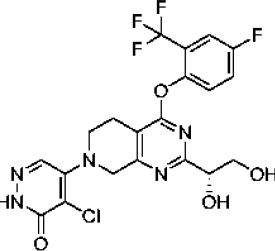
Composé	Structure
104	
105	
112	

Composé	Structure
113	
114	
116	
124	
125	

Composé	Structure
128	
134	
135	
137	

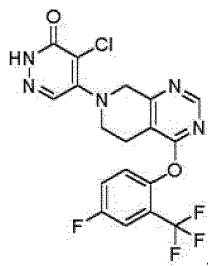
6. Composé selon la revendication 5, choisi parmi l'un quelconque des composés suivants, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :

Composé	Structure
100	
101	
102	
104	
105	
114	

Composé	Structure
116	
124	
125	
128	
134	
135	

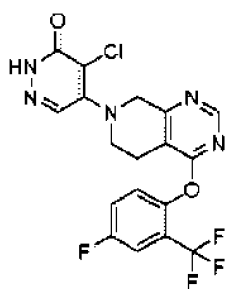
Composé	Structure
137	

7. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant le composé 100 :



, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant



9. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ; et un véhicule porteur pharmaceutiquement acceptable.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou composition pharmaceutique selon la revendication 9, destiné(e) à être utilisé(e) dans un procédé de traitement, ou la réduction du risque de développement d'une maladie ou d'un état choisi(e) parmi maladie rénale, hypertension artérielle pulmonaire, anxiété, dépression, cancer, rétinopathie diabétique ou douleur.

11. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état étant une maladie rénale choisie parmi glomérulosclérose segmentaire et focale (GSF), néphropathie diabétique, syndrome d'Alport, maladie rénale hypertensive, syndrome néphrotique, syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes, maladie à changement minimal,

néphropathie membraneuse, néphropathie membraneuse idiopathique, glomérulonéphrite membranoproliférative (GMNP), GMNP à médiation par complexes immuns, GMNP à médiation par le complément, néphrite lupique, glomérulonéphrite post-infectieuse, maladie des membranes basales minces, glomérulonéphrite proliférative mésangiale, amyloïdose (primaire), néphropathie clq, GN à progression rapide, maladie anti-GBM, glomérulonéphrite à C3, néphrosclérose hypertensive ou néphropathie à IgA.

12. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état étant l'anxiété.

13. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état étant la dépression.

14. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état à traiter étant une douleur choisie parmi douleur neuropathique et douleur viscérale.

15. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état à traiter étant un cancer choisi parmi le carcinome du sein chimiorésistant, le cancer du sein résistant à l'adriamycine, le cancer colorectal chimiorésistant, le médulloblastome et l'angiogénèse tumorale.

16. Composé ou composition pharmaceutique destiné(e) à être utilisé(e) selon la revendication 10, la maladie ou l'état étant GSF liée à une transplantation, syndrome néphrotique lié à une transplantation, protéinurie liée à une transplantation, maladie cholestatique du foie, polykystose rénale, polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), obésité, résistance à l'insuline, diabète de type II, prédiabète, syndrome métabolique, stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) ou stéatohépatite non alcoolique (NASH).