

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 57022 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4427; C07D 493/08; A61P 19/02; A61K 31/444**
- (43) Date de publication : **29.02.2024**

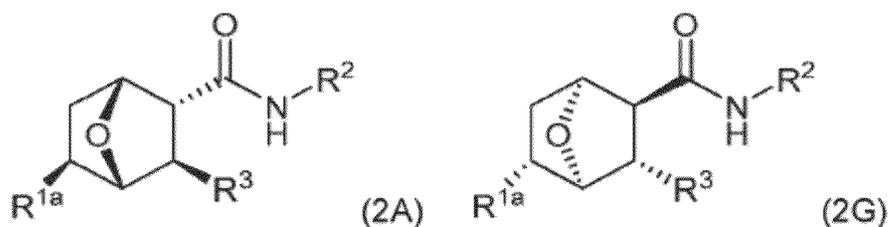
-
- (21) N° Dépôt : **57022**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2018**
- (30) Données de Priorité : **09.06.2017 US 201762517394 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2018/054123 07.06.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **LAJINESS, James Paul ; NGUYEN, Bao ; PETRASSI, Hank Michael James ; CHOI, Ha-Soon ; JIANG, Jiqing ; WANG, Zhicheng**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21178695.9

(54) Titre : **COMPOSÉS ET COMPOSITIONS D'INDUCTION DE LA CHONDROGÈNE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; (I) ou un sel, tautomère ou stéréoisomère pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, les variables étant telles que définies ici. La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés ; et des procédés d'utilisation de tels composés pour traiter des lésions ou des lésions articulaires chez un mammifère, pour induire la production de cartilage hyalin ou pour induire la différenciation de cellules progénitrices chondrogéniques en chondrocytes matures.

Revendications

1. Composé de formule I ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant ;



R^{1a} étant hydroxyle ;

R^2 étant phényle substitué par 1 à 2 substituants indépendamment choisis parmi chloro, fluoro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano et phényle substitué par halogéno ; et

10

R^3 étant pyridinyle substitué par 1 à 2 substituants indépendamment choisis parmi fluoro, trifluorométhyle, méthyle et méthoxy.

15 2. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxy-3-(2-méthylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

20

3. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxy-3-(2-méthylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

25

4. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 5
5. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 10
6. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxy-3-(2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 15
7. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-dichlorophényl)-5-hydroxy-3-(2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 20
8. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, et un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables.
- 25
9. Combinaison comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, et un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs.
- 30
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement, l'amélioration ou la prévention de l'arthrite, d'une
- 35

lésion articulaire chez un mammifère ou d'une réparation de cartilage, éventuellement en combinaison avec un deuxième agent thérapeutique.

- 5 11. Composé pour une utilisation selon la revendication 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour le traitement de l'ostéoarthrite, éventuellement en combinaison avec un deuxième agent thérapeutique.