



## (12) BREVET D'INVENTION

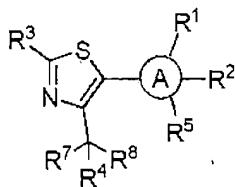
- (11) N° de publication : **MA 40863 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2018**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/426; A61K 31/454;  
A61K 31/4725; A61K 31/506;  
C07D 417/04; A61P 11/06;  
A61P 17/06; A61P 19/02;  
A61P 29/00; A61P 11/00**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**40863**
- (22) Date de Dépôt :  
**30.10.2015**
- (30) Données de Priorité :  
**30.10.2014 US 201462072614 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2015/058198 30.10.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15794421.6
- (71) Demandeur(s) :  
**Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) :  
**STEENECK, Christoph ; GEGE, Christian ; KINZEL, Olaf ; KLEYMANN, Gerald ; HOFFMANN, Thomas ; GOLDBERG, Steven ; FOURIE, Anne, M. ; XUE, Xiaohua**
- (74) Mandataire :  
**SABA&CO**

- 
- (54) Titre : **THIAZOLES EN TANT QUE MODULATEURS DE RORYT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule I, dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8 et (A) sont tels que définis dans la spécification. L'invention concerne également un composé de formule I destiné à être utilisé dans un procédé pour traiter ou atténuer un syndrome, un trouble ou une maladie, ledit syndrome, ledit trouble ou ladite maladie étant la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. L'invention concerne également un composé destiné à être utilisé dans un procédé pour moduler l'activité de ROR? chez un mammifère par administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de la revendication 1.

Revendications

1. Composé de formule I :



5

Formule I

dans lequel

(A) est phényle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle ou pyridazyle ;

10 R<sup>1</sup> est H, Cl, OCF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>(1-4)</sub>, -CN, F, O(alkyle en C<sub>(1-4)</sub>), OCHF<sub>2</sub>, Br, I ou cyclopropyle ; où ledit alkyle en C<sub>(1-4)</sub> est facultativement substitué par jusqu'à six atomes de fluor ;

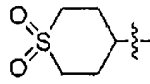
15 R<sup>2</sup> est H, F, Cl, -CN, O(alkyle en C<sub>(1-4)</sub>), OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, cyclopropyle ou alkyle en C<sub>(1-4)</sub> ; où ledit alkyle en C<sub>(1-4)</sub> est facultativement substitué par jusqu'à cinq atomes de fluor, et ledit cyclopropyle est facultativement substitué par OH, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN et jusqu'à cinq atomes de fluor ; ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent, conjointement avec leur cycle

20 A lié, former un système cyclique condensé choisi dans le groupe constitué de naphthalényle, isoquinoléinyle, tétrahydronaphthalényle, quinoléinyle, 2,3-dihydro-1H-indényle, chromanyle, isochromanyle et naphtyridinyle ; où lesdits naphthalényle, isoquinoléinyle, 25 tétrahydronaphthalényle, quinoléinyle, 2,3-dihydro-1H-indényle, chromanyle, isochromanyle et naphtyridinyle

alkyle en C<sub>(3-8)</sub> et O-(alkyle en C<sub>(3-8)</sub>) sont facultativement substitués par 1 à 4 substituants indépendamment choisis parmi F, Cl, OH, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> et -CN ; et lesdits cycloalkyle en C<sub>(3-8)</sub>, O-(cycloalkyle en C<sub>(3-8)</sub>),  
 5 tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle, phényle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, isoxadiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyridazyle, pyrazyle, imidazolyle, pyrrolyle et furanyle sont facultativement substitués par 1 à  
 10 4 substituants indépendamment choisis dans le groupe constitué de F, Cl, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> et -CN ;

A<sup>1</sup> est H ou alkyle en C<sub>(1-4)</sub> ; où ledit alkyle en C<sub>(1-4)</sub> est facultativement substitué par jusqu'à six atomes de fluor, Cl, -CN, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> ou OCF<sub>3</sub> ;  
 15

A<sup>2</sup> est alkyle en C<sub>(1-6)</sub>, (alkyle en C<sub>(0-2)</sub>)-(cycloalkyle



en C<sub>(3-6)</sub>), CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F ou CH<sub>2</sub>-CCH ; où ledit alkyle en C<sub>(1-6)</sub>, et ledit (alkyle en C<sub>(0-2)</sub>)-(cycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub>) sont facultativement substitués par jusqu'à six atomes de fluor, Cl, -CN, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> ou OCF<sub>3</sub> ;  
 20

ou A<sup>1</sup> et A<sup>2</sup> peuvent, conjointement avec leur azote lié, former un cycle choisi dans le groupe constitué de :

25 thiomorpholinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, azétidinyle et aziridinyle ; où lesdits pipéridinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, azétidinyle et aziridinyle sont facultativement substitués par CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, alkyle en C<sub>(1-2)</sub>, cycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub>, -CN, OH, CH<sub>2</sub>OH, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, -(CX<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CX<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ou -(CX<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- et jusqu'à trois substituants supplémentaires choisis dans le groupe constitué de CH<sub>3</sub> et F ;  
 30

35 où n est indépendamment 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

X est H ou F ; où chaque occurrence de X dans une molécule individuelle est définie indépendamment ;

R<sup>5</sup> est SO<sub>2</sub>NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>, CONA<sup>3</sup>A<sup>4</sup>, NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup> ou alkyle en C<sub>(1-6)</sub> ; où ledit alkyle en C<sub>(1-6)</sub> est facultativement substitué par OH, Cl, -CN, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, NA<sup>3</sup>A<sup>4</sup> ou cyclopropyle et jusqu'à six atomes de fluor ;

5 A<sup>3</sup> est H ou alkyle en C<sub>(1-4)</sub> ; où ledit alkyle en C<sub>(1-4)</sub> est facultativement substitué par OH, Cl, -CN, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> ou OCF<sub>3</sub> ; et jusqu'à six atomes de fluor ;  
 A<sup>4</sup> est alkyle en C<sub>(1-6)</sub>, cycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub> ou hétérocycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub> ; où ledit alkyle en C<sub>(1-6)</sub>  
 10 est facultativement substitué par cyclopropyle, morpholinyle, OH, OCH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, Cl, -CN, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> et en outre substitué par jusqu'à trois atomes de fluor ; et où lesdits cycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub> et hétérocycloalkyle en C<sub>(3-6)</sub> sont facultativement  
 15 substitués par CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CN, C(O)NH<sub>2</sub> et jusqu'à trois atomes de fluor ;  
 ou A<sup>3</sup> et A<sup>4</sup> peuvent, conjointement avec leur azote lié, former un cycle choisi dans le groupe constitué d'azétidinyle, pipéridinyle, morpholinyle,  
 20 pipérazinyle, pyrrolidinyle et aziridinyle, où lesdits azétidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle pyrrolidinyle et aziridinyle sont facultativement substitués par jusqu'à quatre groupes choisis dans le groupe constitué de CF<sub>3</sub>, OH,  
 25 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F et CHF<sub>2</sub> ; et en outre facultativement substitués par jusqu'à six atomes de fluor ;

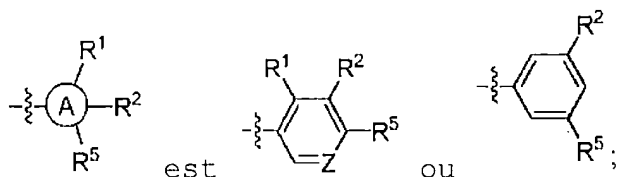
R<sup>7</sup> est H, F, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F ou CF<sub>3</sub> ;

R<sup>8</sup> est H ou F ;

et sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

30

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel :



Z est N ou CH ;

35 R<sup>1</sup> est H, Cl, OCF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>(1-3)</sub>, -CN, F, O(alkyle en C<sub>(1-3)</sub>), OCHF<sub>2</sub>, Br, I ou cyclopropyle ; où ledit alkyle en

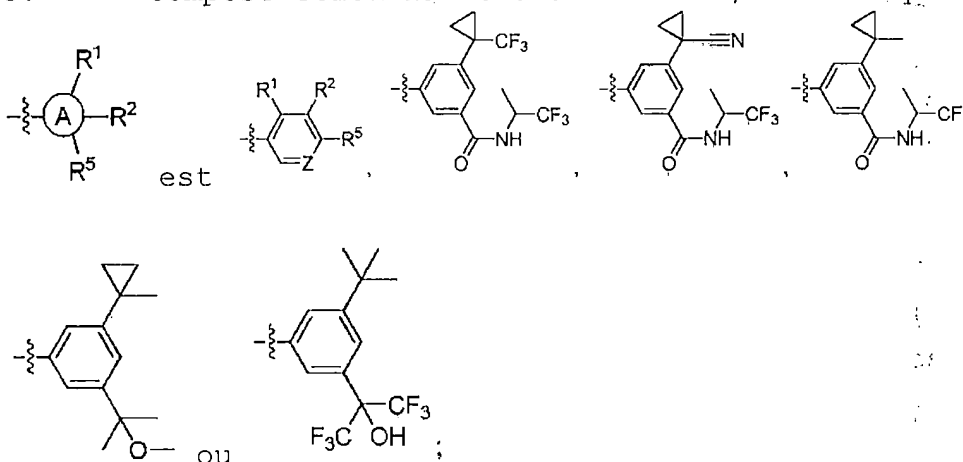
pipérazinyle sont facultativement substitués par jusqu'à quatre groupes choisis dans le groupe constitué de CF<sub>3</sub>, OH et CH<sub>3</sub> ; et en outre facultativement substitués par jusqu'à six atomes de fluor ;

R<sup>7</sup> est H, F, OH ou OCH<sub>3</sub> ;

R<sup>8</sup> est H ;

et sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

3. Composé selon la revendication 2, dans lequel :



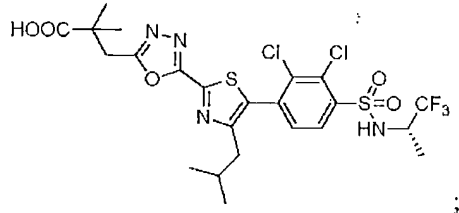
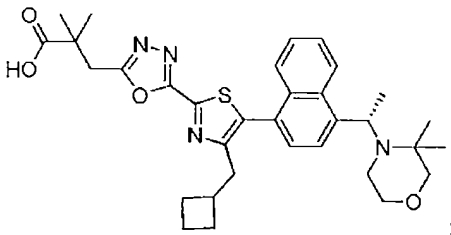
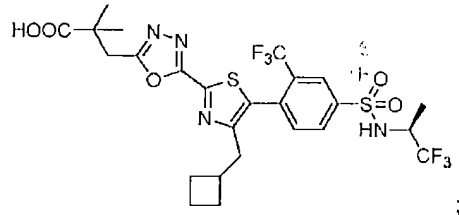
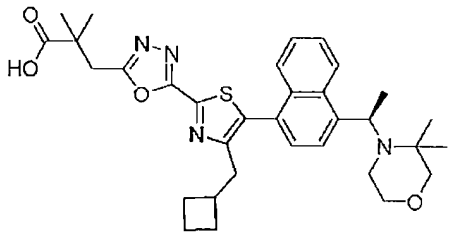
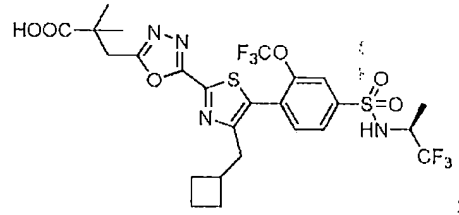
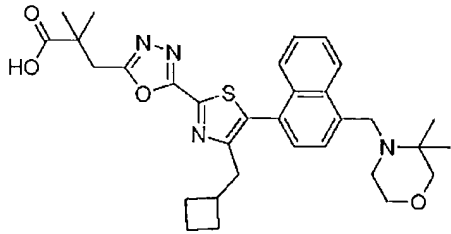
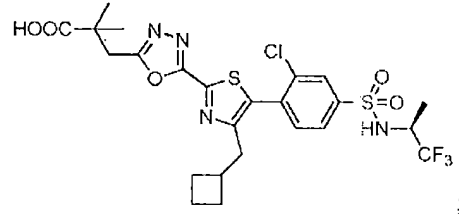
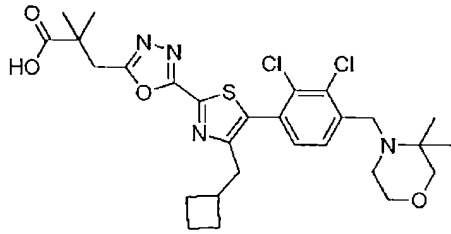
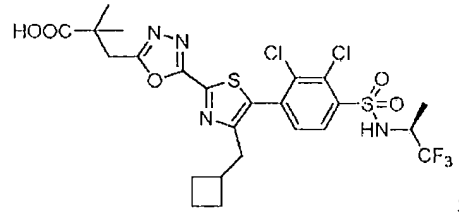
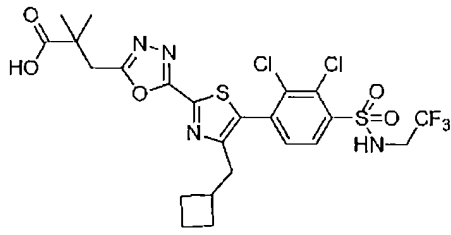
R<sup>1</sup> est H, Cl, OCF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>(1-3)</sub>, -CN, F, O(alkyle en C<sub>(1-3)</sub>), OCHF<sub>2</sub> ou cyclopropyle, où ledit alkyle en C<sub>(1-2)</sub> est facultativement substitué par jusqu'à cinq atomes de fluor ;

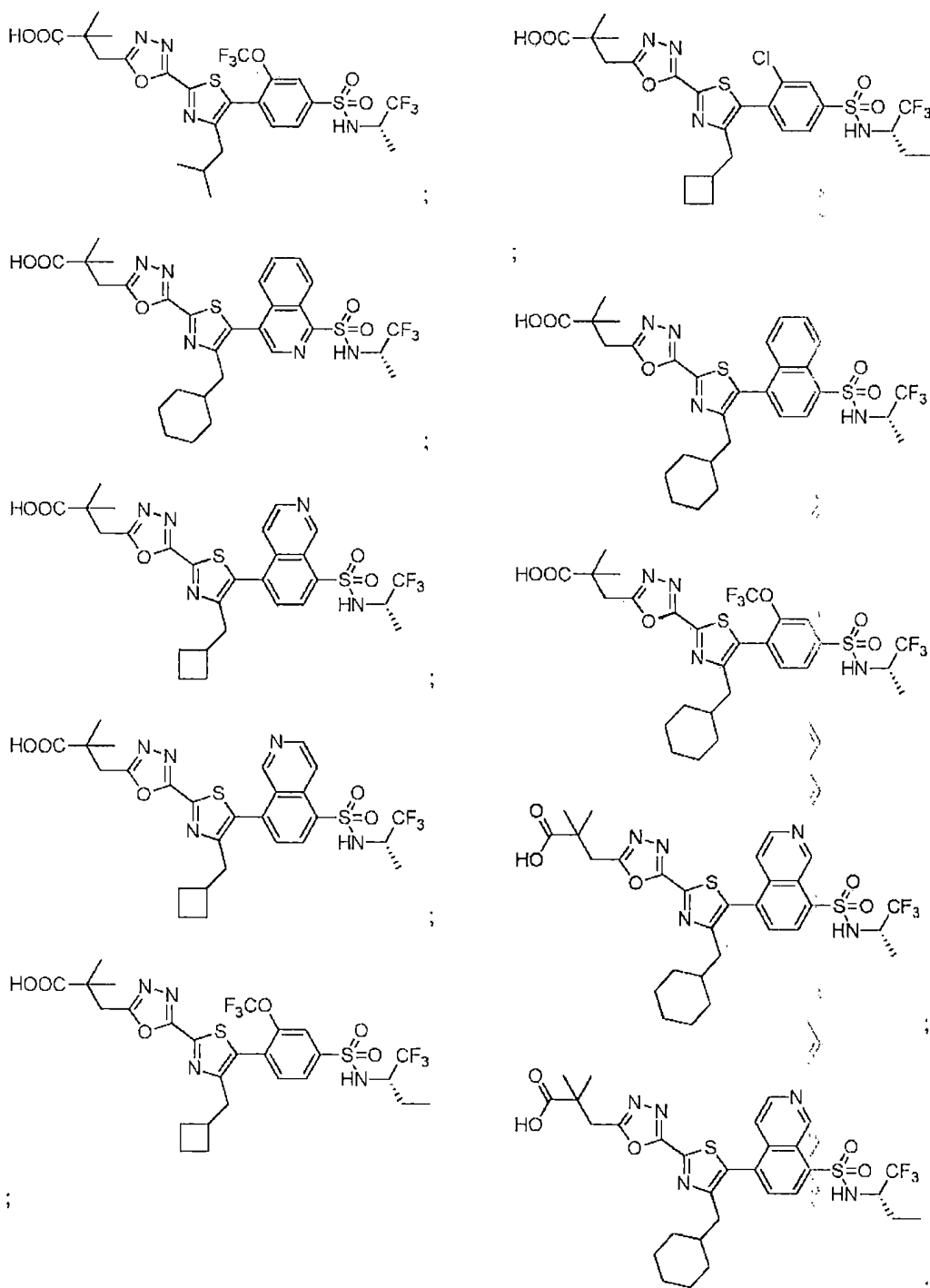
R<sup>2</sup> est CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, H, F, Cl, -CN, ou ; ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent, conjointement avec leur

cycle A lié, former un système cyclique condensé choisi dans le groupe constitué de naphthalényle, isoquinoléinyle, tétrahydronaphthalényle et quinoléinyle, où lesdits naphthalényle, isoquinoléinyle, tétrahydronaphthalényle et quinoléinyle sont facultativement substitués par F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub> ou CH<sub>3</sub> ; à condition que R<sup>2</sup> ne puisse pas être H si R<sup>1</sup> est H ;

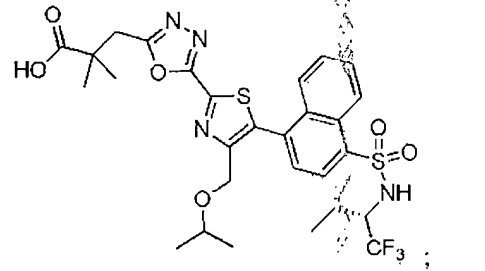
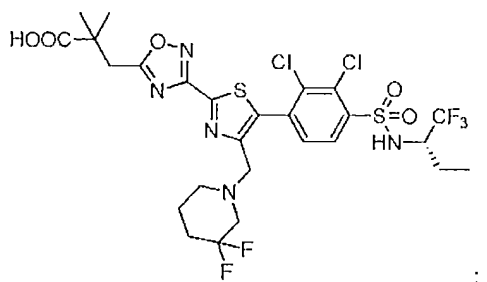
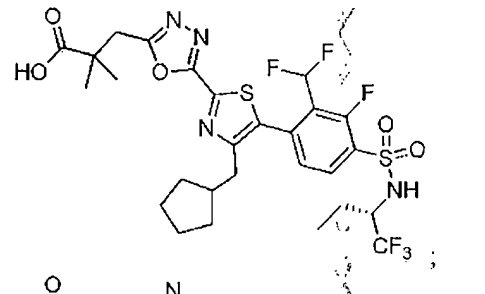
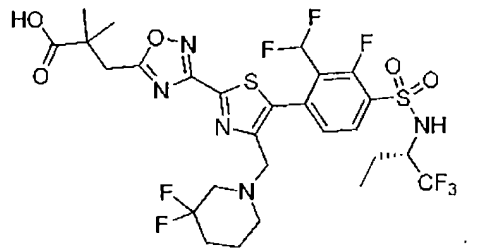
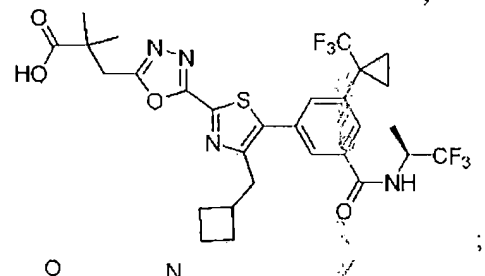
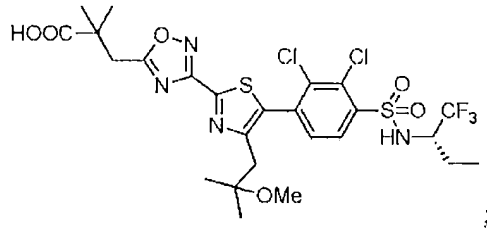
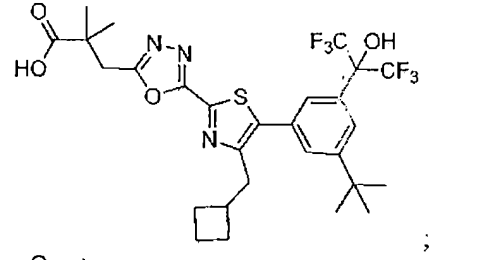
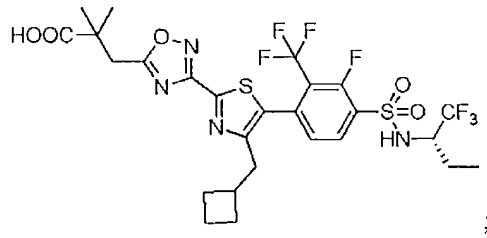
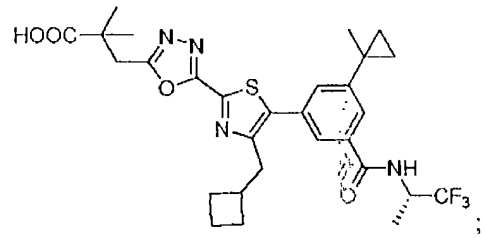
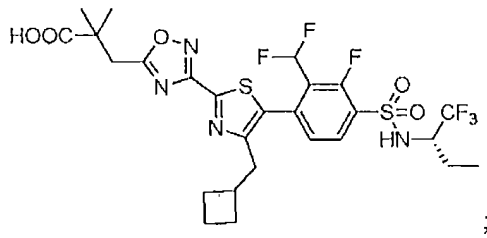
R<sup>3</sup> est oxadiazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, isoxadiazolyle, isoxazolyle, phényle, oxazolyle, triazolyle, tétrazolyle, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-yle, pyridyle, pyrimidyle, pyridazyle ou pyrazyle ; où ledit

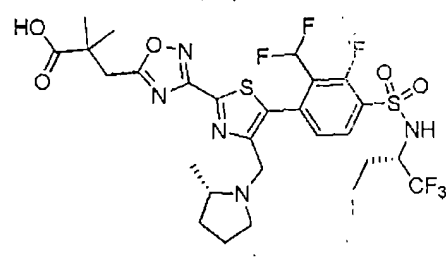
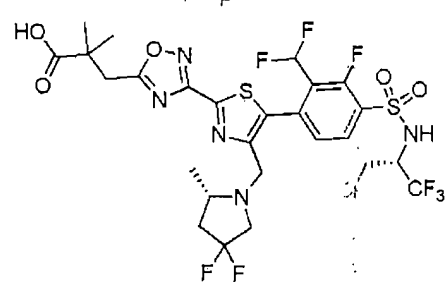
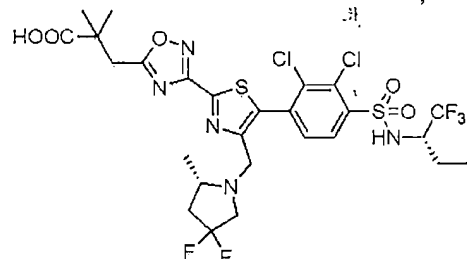
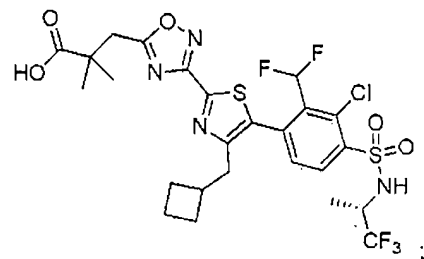
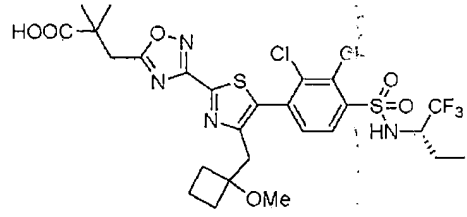
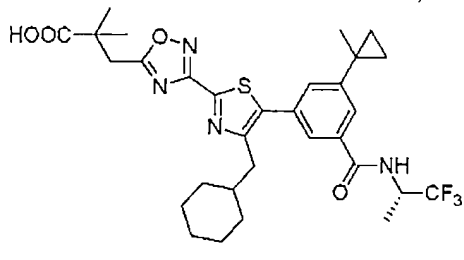
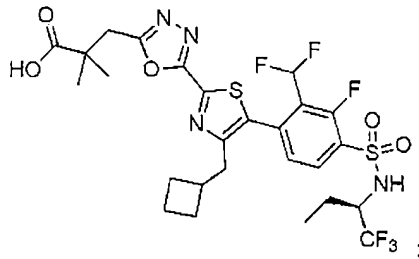
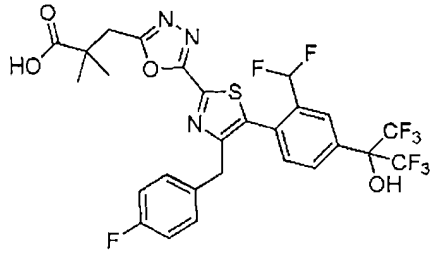
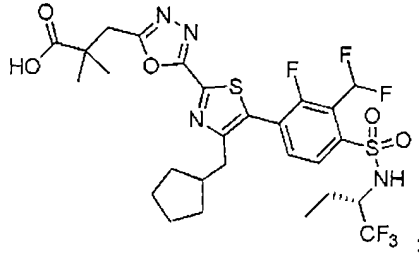
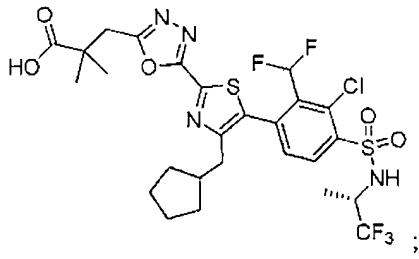


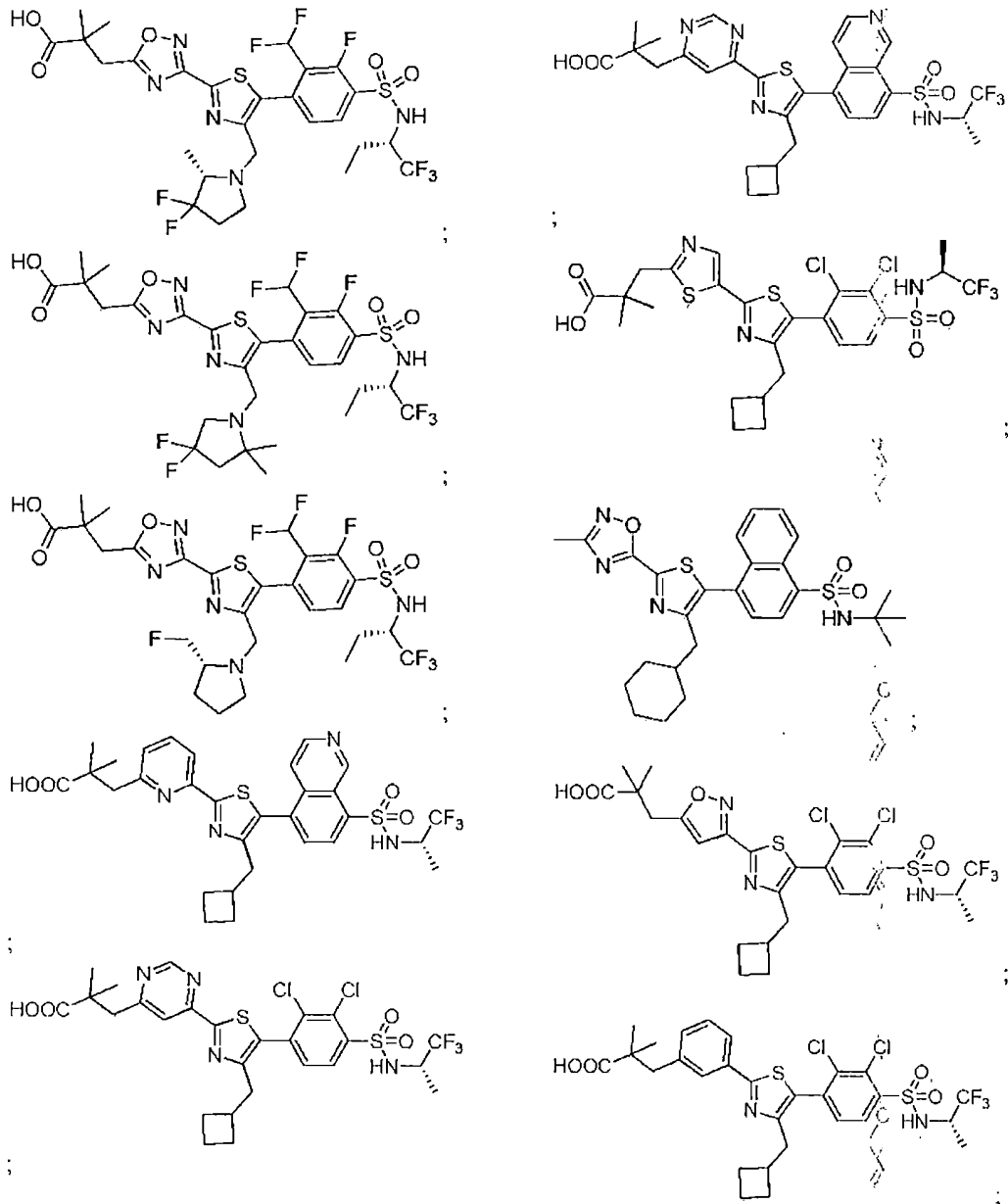






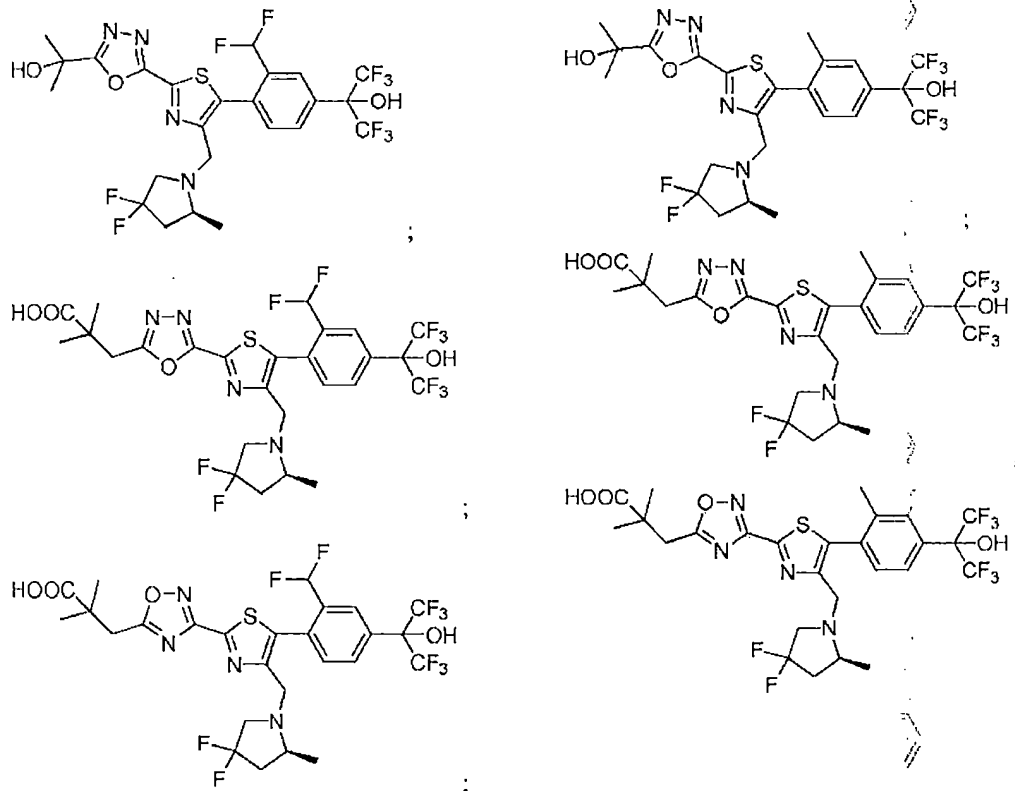






et sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci

- 5 7. Composé selon la revendication 4, choisi dans le groupe constitué de :



et sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci;

- 5 8. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon la revendication 1 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
9. Composition pharmaceutique fabriquée par mélange
- 10 d'un composé selon la revendication 1 et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
10. Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique comprenant le mélange d'un composé selon
- 15 la revendication 1 et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
11. Composé selon la revendication 1 pour utilisation dans un procédé de traitement ou
- 20 d'amélioration d'un syndrome, trouble ou maladie inflammatoire médié par ROR $\gamma$ t, comprenant

l'administration à un sujet en ayant besoin d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.

5 12. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant choisie dans le groupe constitué des : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, bronchopneumopathie chronique obstructive, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, asthme neutrophilique, asthme résistant aux  
10 stéroïdes, sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé et recto-colite hémorragique.

15 13. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant le psoriasis.

14. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la polyarthrite rhumatoïde.

20 15. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la recto-colite hémorragique.

25 16. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la maladie de Crohn.

30 17. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la sclérose en plaques.

18. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant l'asthme neutrophilique.

35 19. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant l'asthme résistant aux stéroïdes.

20. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant le rhumatisme psoriasique.
- 5 21. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la spondylarthrite ankylosante.
- 10 22. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant le lupus érythémateux disséminé.
- 15 23. Composé pour utilisation selon la revendication 11, la maladie étant la bronchopneumopathie chronique obstructive.
- 20 24. Composé selon la revendication 1 pour utilisation dans un procédé de traitement ou amélioration d'un syndrome, trouble ou maladie, chez un sujet en ayant besoin comprenant l'administration au sujet d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou d'une composition ou un médicament de celui-ci dans une thérapie d'association avec un ou plusieurs agents anti-inflammatoires ou agents immunosuppresseurs, où
- 25 ledit syndrome, trouble ou maladie est choisi dans le groupe constitué de : la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.