



## (12) BREVET D'INVENTION

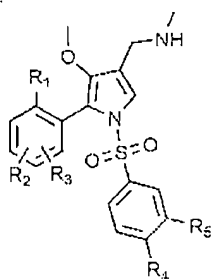
- (11) N° de publication : **MA 40887 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/095; A61K 31/40; C07D 207/48; C07D 207/335; C07D 207/36; C07D 207/30**
- (43) Date de publication : **31.01.2019**
- 
- (21) N° Dépôt : **40887**
- (22) Date de Dépôt : **27.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.04.2015 KR 20150058712**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2016/004411 27.04.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16786741.5
- (71) Demandeur(s) : **Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 244, Galmachi-ro Jungwon-gu Seongnam-si Gyeonggi-do 13211 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **LEE, Chun Ho ; LEE, Seung Chul ; LEE, Yeon Im ; EOM, Deok Ki ; HAN, Mi Ryeong ; KOH, Eun Ji**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 4-MÉTHOXY PYRROLE OU LEURS SELS, ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LES COMPRENANT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un dérivé de 4-méthoxy pyrrole ou son sel pharmaceutiquement acceptable, son procédé de préparation, et une composition pharmaceutique le comprenant. Les dérivés de 4-méthoxy pyrrole ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables selon la présente invention présentent non seulement d'excellents effets en matière d'activité inhibitrice de la pompe à protons, d'activité d'inhibition de lésions gastriques et d'amélioration de facteur défensif, mais également une excellente activité d'éradication contre H. pylori. Par conséquent, les dérivés de pyrrole 4-méthoxy ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés efficacement pour la prévention et le traitement de lésions gastro-intestinales dues à un ulcère du tractus gastro-intestinal, une gastrite, une œsophagite par reflux ou H. pylori. De plus, les dérivés de pyrrole 4-méthoxy ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des activités inhibitrices contre GPCR et peuvent donc être utilisés efficacement pour la

prévention et le traitement de maladies induites par le récepteur 5-HT ou le récepteur muscarinique de l'acétylcholine.

## Revendications

1. Composé représenté par la formule chimique 1  
suivante ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-  
5 ci :

[Formule chimique 1]



- 10 dans la formule chimique 1,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun indépendamment hydrogène ou  
halogène, à condition que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne puissent pas  
être hydrogène simultanément, et  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont chacun indépendamment hydrogène, halogène,  
15 alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, halogénoalkyle en C<sub>1-4</sub>, ou  
halogénoalcoxy en C<sub>1-4</sub>, à condition que R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne  
puissent pas être hydrogène simultanément.

2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de  
20 celui-ci selon la revendication 1,  
dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun indépendamment  
hydrogène, fluoro, ou chloro, à condition que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et  
R<sub>3</sub> ne puissent pas être hydrogène simultanément.

3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont chacun indépendamment hydrogène, chloro, fluoro, méthyle, trifluorométhyle, méthoxy ou difluorométhoxy, à condition que R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne puissent pas être hydrogène simultanément.

4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R<sub>1</sub> est halogène, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun indépendamment hydrogène, ou halogène.

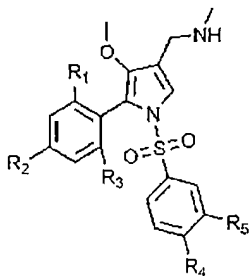
5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R<sub>1</sub> est fluoro, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun indépendamment hydrogène, fluoro, ou chloro, ou R<sub>1</sub> est chloro, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont hydrogène.

6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R<sub>4</sub> est halogène, et R<sub>5</sub> est chloro, fluoro, méthyle, trifluorométhyle, méthoxy ou difluorométhoxy, ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont chacun indépendamment chloro, ou fluoro.

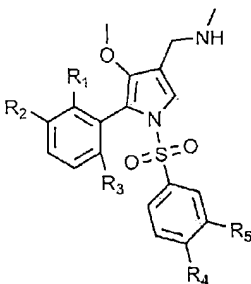
7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R<sub>1</sub> est fluoro, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont chacun indépendamment hydrogène, ou fluoro, R<sub>4</sub> est hydrogène, et R<sub>5</sub> est chloro, ou trifluorométhyle.

8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, le composé étant choisi dans le groupe représenté par les formules chimiques 1-2 à 1-4 suivantes :

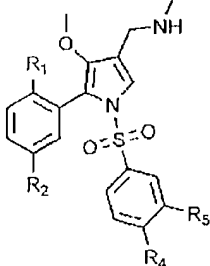
[Formule chimique 1-2]



[Formule chimique 1-3]



5 [Formule chimique 1-4]



dans les formules chimiques 1-2 à 1-4,

R<sub>1</sub> à R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la revendication 1.

10

9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, le composé étant choisi dans le groupe constitué des composés suivants :

15

1) 1-(5-(2-fluorophényl)-4-méthoxy-1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;

20

2) 1-(5-(2-fluorophényl)-4-méthoxy-1-((3-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;

3) 1-(5-(2-fluorophényl)-4-méthoxy-1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;

- 4) 1-(5-(2-fluorophényl)-4-méthoxy-1-((3-difluorométhoxyphényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 5) 1-(5-(2-chlorophényl)-4-méthoxy-1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 6) 1-(5-(2-fluoro-4-chlorophényl)-4-méthoxy-1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 10 7) 1-(5-(2-fluoro-4-chlorophényl)-4-méthoxy-1-((3-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 8) 1-(5-(2,4-difluorophényl)-1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 15 9) 1-(5-(2,4-difluorophényl)-1-((3-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 10) 1-(5-(2,4-difluorophényl)-1-((3-méthylphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 20 11) 1-(5-(2,4-difluorophényl)-1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 25 12) 1-(5-(2,4-difluorophényl)-1-((3-difluorométhoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 13) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 30 14) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 15) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 35 16) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-méthylphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;

- 17) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 18) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3-chloro-4-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 19) 1-(5-(2,6-difluorophényl)-1-((3,4-difluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 20) 1-(5-(2-fluoro-6-chlorophényl)-1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 21) 1-(5-(2-fluoro-6-chlorophényl)-1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 22) 1-(1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,4,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 23) 1-(1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,4,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 24) 1-(1-((3-trifluorométhylphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,4,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 25) 1-(1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,4,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 26) 1-(1-((3,4-difluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,4,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 27) 1-(1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,3,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 28) 1-(1-((3-chlorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,3,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 29) 1-(1-((3-trifluorométhylphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,3,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;

- 30) 1-(1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-5-(2,3,6-trifluorophényl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 31) 1-(5-(2,5-difluorophényl)-1-((3-fluorophényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ;
- 32) 1-(5-(2,5-difluorophényl)-1-((3-trifluorométhylphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine ; et
- 10 33) 1-(5-(2,5-difluorophényl)-1-((3-méthoxyphényl)sulfonyl)-4-méthoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-méthylméthanamine.
10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, le sel pharmaceutiquement acceptable étant un sel de chlorhydrate ou fumarate.
11. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention et le traitement de lésions gastro-intestinales dues à un ulcère du tractus gastro-intestinal, une gastrite, une œsophagite peptique ou H. pylori, comprenant le composé ou le sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.
12. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention et le traitement de maladies médiées par les récepteurs 5-HT ou médiées par les récepteurs d'acétylcholine muscariniques choisies parmi la dépression, la maniaque-dépression, la schizophrénie, l'autisme, la névrose obsessionnelle compulsive, un trouble anxieux, la migraine, l'hypertension, un trouble alimentaire, le syndrome du côlon irritable (SCI), l'ulcère peptique, la neuropathie diabétique, l'asthme et la vessie hyperactive, comprenant le composé ou le sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.