

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

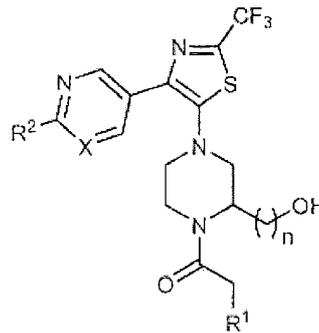
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41337 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/427; C07D 417/14; A61P 37/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **41337**
- (22) Date de Dépôt : **14.01.2016**
- (30) Données de Priorité : **15.01.2015 WO PCT/EP2015/050696**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/050645 14.01.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16700484.5**
- (71) Demandeur(s) : **Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91 4123 Allschwil (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **CAROFF, Eva ; MEYER, Emmanuel**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE L'HYDROXYALKYL PIPÉRAZINE UTILISÉS COMME MODULATEURS DU RÉCEPTEUR CXCR3**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle n, X, R1 et R2 sont tels que définis dans la description; des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et l'utilisation de tels composés en tant que médicaments, en particulier en tant que modulateurs du récepteur CXCR3

Revendications

1. Composé de formule (I)



Formule (I)

5

où n représente le nombre entier 1 ou 2 ;

X représente un N ou un CH ;

R¹ représente un hétéroaryle, où l'hétéroaryle est un noyau aromatique monocyclique ou bicyclique à 5 à 10 chaîons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment sélectionnés parmi un oxygène, un azote et un soufre et où l'hétéroaryle est indépendamment non substitué ou mono- ou disubstitué par des substituants indépendamment sélectionnés dans le groupe consistant en un (C1-4)alkyle ; (C3-6)cycloalkyle ; (C1-4)alkoxy ; (C1-2)alkoxy-(C1-2)alkyle ; (C1-2)alkyl-carbonyle ; hydroxy-(C1-4)alkyle ; halogène ; (C1-2)fluoroalkyle ; phényle ; et un hétéroaryle, où l'hétéroaryle est un noyau aromatique monocyclique à 5 ou 6 chaîons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment sélectionnés parmi un oxygène, un azote et un soufre et où l'hétéroaryle est indépendamment non substitué ou monosubstitué par un (C1-4)alkyle ; et

R² représente un (C3-6)cycloalkyle, un (C1-4)alkoxy ou un (C1-2)fluoroalkyle ; ou sel de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, où

n représente le nombre entier 1 ou 2 ;

X représente un N ;

R¹ représente un groupement hétéroaryle monocyclique à 5 chaîons contenant 2 ou 3 atomes d'azote qui est indépendamment mono- ou disubstitué par des substituants indépendamment sélectionnés dans le groupe consistant en un (C1-4)alkyle, (C3-6)cycloalkyle, (C1-2)alkoxy-(C1-2)alkyle, hydroxy-(C1-4)alkyle et (C1-2)fluoroalkyle ; ou

25

un noyau aromatique bicyclique à 9 chaînons contenant 1, 2 ou 3 atomes d'azote qui est non substitué ou monosubstitué par un (C1-4)alkoxy ou un halogène ; et R2 représente un (C3-6)cycloalkyle, un (C1-4)alkoxy ou un trifluorométhyle ; ou sel de celui-ci

5

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, où R1 représente un groupement hétéroaryle monocyclique à 5 chaînons contenant 2 ou 3 atomes d'azote qui est indépendamment mono- ou disubstitué par des substituants indépendamment sélectionnés dans le groupe consistant en un (C1-4)alkyle, un (C3-6)cycloalkyle et un (C1-2)fluoroalkyle ; ou sel de celui-ci.

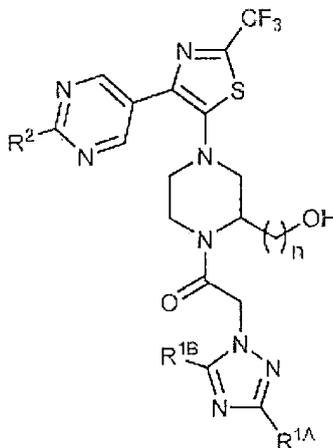
10

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où R2 représente un trifluorométhyle ; ou sel de celui-ci.

15

5. Composé selon la revendication 1, qui est également un composé de formule (IA)

20



Formule (IA)

25

où

n représente le nombre entier 1 ou 2 ;

R1A représente un hydrogène, (C1-4)alkyle, (C3-6)cycloalkyle, (C1-2)alkoxy-(C1-2)alkyle, (C1-2)alkyl-carbonyle, hydroxy-(C1-4)alkyle, (C1-2)fluoroalkyle, phényle ou hétéroaryle, où l'hétéroaryle est un noyau aromatique monocyclique à 5 ou 6 chaînons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment sélectionnés parmi un oxygène, un azote et un soufre et où l'hétéroaryle est indépendamment non substitué ou monosubstitué par un (C1-4)alkyle ;

30

R1B représente un hydrogène ou un (C1-4)alkyle ; et
R2 représente un (C3-6)cycloalkyle, un (C1-4)alkoxy ou un (C1-2)fluoroalkyle ;
ou sel de celui-ci.

- 5 6. Composé selon la revendication 5, où
R1A représente un (C1-4)alkyle, (C3-6)cycloalkyle, (C1-2)alkoxy-(C1-2)alkyle, hydroxy-
(C1-4)alkyle ou (C1-2)fluoroalkyle ;
ou sel de celui-ci.
- 10 7. Composé selon la revendication 5, où
R1A représente un (C1-4)alkyle ou un (C3-6)cycloalkyle ;
ou sel de celui-ci.
- 15 8. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, où
R1B représente un hydrogène ;
ou sel de celui-ci.
- 20 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, où
R1B représente un méthyle ;
ou sel de celui-ci.
- 25 10. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, où
R2 représente un trifluorométhyle ;
ou sel de celui-ci.
- 30 11. Composé selon la revendication 1, sélectionné dans le groupe consistant en les suivants:
2-(3-tert-Butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((S)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-
trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-(3,5-Diméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((S)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-
trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((S)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-
trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
35 1-((S)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-
thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-((S)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-
thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-2-(3-trifluorométhyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-((S)-4-[4-(2-Éthoxy-pyrimidin-5-yl)-2-trifluorométhyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxyméthyl-
pipérazin-1-yl)-2-(3-trifluorométhyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
40 2-(3,5-Diméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((S)-4-[4-(2-éthoxy-pyrimidin-5-yl)-2-
trifluorométhyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxyméthyl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
1-((S)-4-[4-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-trifluorométhyl-thiazol-5-yl]-2-
hydroxyméthyl-pipérazin-1-yl)-2-(3,5-diméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ; 1-((S)-4-
[4-(2-Cyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-trifluorométhyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxyméthyl-
45 pipérazin-1-yl)-2-(3-trifluorométhyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-
yl]-pipérazin-1-yl)-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;

- 1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
2-(3,5-Diméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
5 2-Benzoimidazol-1-yl-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-(5-Fluoro-indol-1-yl)-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
10 1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(5-méthoxy-indol-1-yl)-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-méthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-méthoxyméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
15 1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-[3-(5-méthyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-phényl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
20 2-(3-Acétyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-[3-(1-Hydroxy-éthyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
25 1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-méthyl-pyrazol-1-yl)-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Éthyl-5-méthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
30 2-(5-Éthyl-3-méthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
1-((R)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-2-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-éthanone ;
2-(3,5-Diméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
35 1-((R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)- 2-(3-trifluorométhyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Cyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
40 2-(3-tert-Butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Éthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
45 2-(5-Éthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-((R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl)-éthanone ;

1-{{(R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-{{(R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(3-méthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
5 1-{{(R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(5-méthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
1-{{(R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(3-méthoxyméthyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-éthanone ;
10 et 2-(3-Difluorométhyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{{(R)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}-éthanone ;
ou sel de celui-ci.

12. Composé selon la revendication 1, sélectionné dans le groupe consistant en les suivants:

15 1-{{(R)-2-(2-Hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(3-méthyl-pyrazol-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Éthyl-pyrazol-1-yl)-1-{{(R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}-éthanone ;
20 2-(3-Cyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{{(R)-2-(2-hydroxy-éthyl)-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}-éthanone ;
1-{{(S)-2-Hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}- 2-(3-méthyl-pyrazol-1-yl)-éthanone ;
2-(3-Éthyl-pyrazol-1-yl)-1-{{(S)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}-éthanone ;
25 et 2-(3-Cyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{{(S)-2-hydroxyméthyl-4-[2-trifluorométhyl-4-(2-trifluorométhyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-pipérazin-1-yl}-éthanone ;
ou sel de celui-ci.

30 13. Composition pharmaceutique comprenant, comme principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et au moins un excipient thérapeutiquement inerte.

35 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation en tant que médicament.

40 15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'une maladie sélectionnée dans le groupe consistant en des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires, des maladies infectieuses, le rejet de greffe, la fibrose, des maladies neurodégénératives et le cancer.

16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la préparation d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'une maladie sélectionnée dans le groupe consistant en

des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires, des maladies infectieuses, le rejet de greffe, la fibrose, des maladies neurodégénératives et le cancer.