

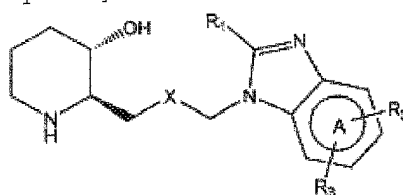
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42455 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4184; A61K 31/4439; A61P 35/00; C07D 471/04; C07D 401/06; C07D 401/14; C07D 417/14; C07D 235/04**
- (43) Date de publication : **28.02.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **42455**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **08.06.2015 KR 20150080722**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2016/005999 07.06.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16807756.8**
- (71) Demandeur(s) : **Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 244, Galmachi-ro Jungwon-gu Seongnam-si Gyeonggi-do 13211 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **PARK, Joon Seok ; YOON, Youn Jung ; CHO, Min Jae ; LEE, Ho Bin ; YOO, Ja Kyung ; LEE, Bong Yong**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **NOUVEAU COMPOSÉ HÉTÉROCYCLIQUE, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ASSOCIÉ ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LE COMPRENANT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé hétérocyclique ayant une nouvelle structure qui peut être utilisé dans la prévention ou le traitement de maladies provoqués par une anomalie dans une activité PRS (prolyl-ARNt synthétase), un procédé de préparation associé et une composition pharmaceutique le comprenant.

Revendications

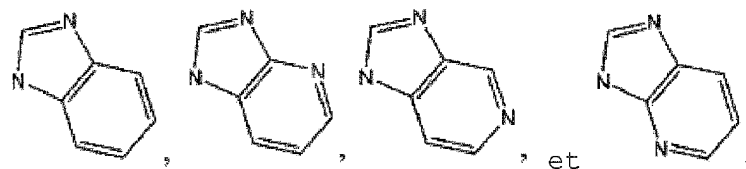
1. Composé représenté par la formule chimique 1
suivante, ou sel pharmaceutiquement acceptable
5 correspondant :
[formule chimique 1]



- A étant un cycle benzène, ou un cycle pyridine,
10 X étant CO, ou CHOH,
R₁ étant hydrogène, ou C₁₋₄-hydroxyalkyle,
R₂ étant phényle, pyrazolyle, pyridin-2-onyle,
pyrrolidinyle, ou thiazolyle,
R₂ étant non substitué ou substitué par un ou
15 deux substituants chacun indépendamment choisi
dans le groupe constitué par C₁₋₄-alkyle, C₁₋₄-
alcoxyle, C₁₋₄-halogénoalkyle, halogène et cyano,
et
R₃ étant hydrogène, ou C₁₋₄-alkyle.
20
2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable
correspondant selon la revendication 1,

- 2 -

A, ensemble avec un cycle imidazole condensé à A, formant une structure parmi

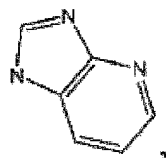


- 5 3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, R₁ étant hydrogène, ou hydroxyméthyle.
- 10 4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, R₂ étant un phényle non substitué ou substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisi parmi C₁₋₄-alkyle, C₁₋₄-alcoyle, C₁₋₄-halogénoalkyle, halogène et cyano ; un pyrazolyne non substitué ; un pyridin-2-onyle non substitué ; un pyrrolidinyle non substitué ; ou un thiazolyne non substitué.
- 15 5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, R₂ étant non substitué ou substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisi parmi méthyle, méthoxy, trifluorométhyle, fluoro, chloro et cyano.
- 20 6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, R₃ étant hydrogène, ou méthyle.
- 25 7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, A étant un cycle benzène, X étant CO, ou CHOH, R₁ étant hydrogène, ou C₁₋₄-hydroxyalkyle, R₂ étant phényle, pyrazolyne, pyridin-2-onyle, ou thiazolyne,
- 30 35

- 3 -

R_2 étant non substitué ou substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisi dans le groupe constitué par C_{1-4} -alkyle, C_{1-4} -alcoxyle, C_{1-4} -halogénoalkyle, halogène et cyano ;
5 et
 R_3 étant hydrogène, ou C_{1-4} -alkyle.

8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1,
10 A, ensemble avec un cycle imidazole condensé à A,



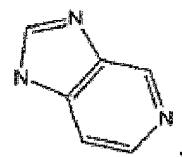
formant

X étant CO,

 R_1 étant hydrogène, R_2 étant phényle, ou pyrrolidinyle,

- 15 R_2 étant non substitué ou substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisi parmi C_{1-4} -halogénoalkyle et halogène, et
 R_3 étant hydrogène.

- 20 9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1,
A, ensemble avec un cycle imidazole condensé à A,



formant

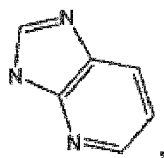
X étant CO,

- 25 R_1 étant hydrogène,

 R_2 étant phényle, ou pyrrolidinyle,

- R_2 étant non substitué ou substitué par un ou deux substituants chacun indépendamment choisi dans le groupe constitué par C_{1-4} -halogénoalkyle et halogène, et
30 R_3 étant hydrogène.

10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, A, ensemble avec un cycle imidazole condensé à A,



formant

- 5 X étant CO, ou CHOH,
 R₁ étant hydrogène,
 R₂ étant phényle,
 R₂ étant substitué par C₁₋₄-halogénoalkyle, ou halogène, et
 10 R₃ étant hydrogène.
11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant selon la revendication 1, le composé représenté par la formule chimique 1 étant choisi dans le groupe constitué par :
- 15 1) 1-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(4-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
 2) 1-(4-(3-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
 20 3) 1-(4-(3-chlorophényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
 4) 1-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(4-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-one,
 25 5) 1-(4-(3-chloro-5-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
 30 6) 1-(4-(3,5-dichlorophényl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
 7) 1-((2R, 3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(4-(pyrrolidin-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)propan-2-one,
 35

- 8) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(5-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 9) 1-(5-(2-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 5
- 10) 1-(5-(3-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 11) 1-(5-(4-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 10
- 12) 1-(5-(3-chlorophényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 13) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(5-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-one,
- 15
- 14) 1-(6-(3-chlorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 20
- 15) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-(3-(trifluorométhyl)phényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-one,
- 16) 1-(5-(3-fluorophényl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 25
- 17) 1-(5-(3-chlorophényl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 18) 1-(5-(2-chlorophényl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 30
- 19) 1-(5-(4-chlorophényl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 35
- 20) 3-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-2-oxopropyl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)benzonitrile,

- 21) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(4-méthyl-5-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 22) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(5-(3-méthoxyphényl)-4-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 23) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(4-méthyl-5-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 24) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 25) 1-(6-(3-fluorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 26) 1-(6-(2-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 27) 1-(6-(3-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 28) 1-(6-(4-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 29) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 30) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 31) 1-(6-(3,5-dichlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 32) 1-(6-(3-chloro-5-fluorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 33) 1-(6-(3-chloro-4-fluorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,

- 34) 1-(6-(3-chloro-5-méthylphényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 5 35) 1-(6-(3-chloro-5-méthoxyphényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 36) 3-chloro-5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)benzotrile,
- 10 37) 1-(6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 38) 1-(6-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 15 39) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 40) 5-(1-(3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-2-oxopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyridin-2(1H)-one,
- 20 41) 1-(6-(3-chlorophényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 25 42) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(6-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)propan-2-one,
- 43) 1-(5-(2-fluorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 30 44) 1-(5-(3-fluorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 45) 1-(5-(4-fluorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 35 46) 1-(5-(3-chlorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,

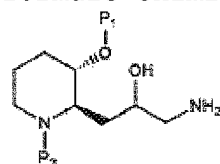
- 47) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(5-(3-(trifluorométhyl)phényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)propan-2-one,
- 5 48) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(7-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 49) 1-(7-(3-fluorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 10 50) 1-(7-(3-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 51) 1-(7-(4-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 15 52) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(7-(2-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 53) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(7-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 20 54) 1-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)-3-(7-(4-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propan-2-one,
- 55) 1-(2-(hydroxyméthyl)-5-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 25 56) 1-(5-(3-fluorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 30 57) 1-(2-(hydroxyméthyl)-6-phényl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 58) 1-(6-(2-fluorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 35 59) 1-(6-(3-fluorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,

- 60) 1-(6-(4-fluorophényl)-2-(hydroxyméthyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 61) 1-(2-(hydroxyméthyl)-6-(3-(trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-((2R,3S)-3-hydroxypipéridin-2-yl)propan-2-one,
- 62) (2R,3S)-2-(3-(6-(3-chlorophényl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)pipéridin-3-ol et
- 63) (2R,3S)-2-(3-(5-(3-chlorophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-2-hydroxypropyl)pipéridin-3-ol.
12. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou le sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
13. Composition pharmaceutique pour une utilisation dans un procédé de prévention ou de traitement de cancers, de maladies inflammatoires, de maladies auto-immunes ou de fibrose, comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou le sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
14. Procédé pour la préparation d'un composé représenté par la formule chimique 16 suivante comprenant les étapes de :
- 1) mise en réaction d'un composé représenté par la formule chimique 11 suivante avec un composé représenté par la formule chimique 12 suivante en présence d'une base pour préparer un composé représenté par la formule chimique 13 suivante ;
 - 2) mise en réaction d'un composé représenté par la formule chimique 13 suivante en présence d'hydrogène et de métal pour préparer un composé représenté par la formule chimique 14 suivante ;

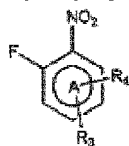
- 10 -

- 3) mise en réaction d'un composé représenté par la formule chimique 14 suivante i) en présence d'orthoformiate de triméthyle ou d'orthoformiate de triéthyle, et d'acide para-toluènesulfonique ou de para-toluène sulfonate de pyridinium, ou
- 5 ii) en présence d'acide formique, pour préparer un composé représenté par la formule chimique 15 suivante ; et
- 4) mise en réaction d'un composé représenté par la formule chimique 15 suivante avec un agent oxydant pour préparer un composé représenté par la formule chimique 16 suivante :
- 10

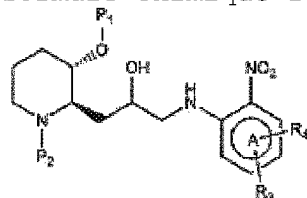
[formule chimique 11]



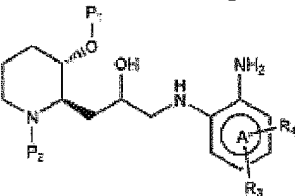
15 [formule chimique 12]



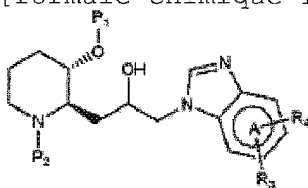
[formule chimique 13]



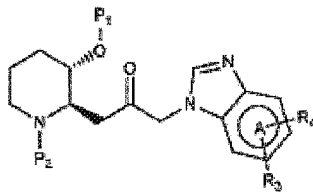
[formule chimique 14]



20 [formule chimique 15]



[formule chimique 16]



dans les formules chimiques 11 à 16,

P_1 et P_2 sont chacun indépendamment (tert-butyl-diméthylsilyl)oxy, ou benzyloxycarbone,

5 A est un cycle benzène, ou un cycle pyridine,

R_3 est hydrogène, ou C_{1-4} -alkyle, et

R_4 est halogène.

15. Procédé pour la préparation d'un composé
10 représenté par la formule chimique 21 suivante
comprenant les étapes de :

1) mise en réaction d'un composé représenté par la
formule chimique 14 et d'un acide carboxylique
substitué par R_1 (R_1 -COOH) en présence d'un
15 agent de couplage par liaison amide choisi dans
le groupe constitué par le chlorhydrate de bis-
(2-oxo-3-oxazolyldinyl)phosphoryle, le
chlorhydrate de 1-éthyl-(3-(3-
diméthylamino)propyl)-carbodiimide,
20 l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-
tris-(pyrrolidino)phosphonium, le
benzotriazolol, l'hexafluorophosphate de
(benzotriazol-1-
yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium et
25 l'hexafluorophosphate de O-(benzotriazol-1-yl)-
N,N,N,N'-tétraméthyluronium, et d'une base
choisie dans le groupe constitué par la
triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la
pyridine, la diméthylaniline, la
30 diméthylaminopyridine et l'hydroxyde de sodium,
pour préparer un composé représenté par la
formule chimique 20 ; et

2) mise en réaction d'un composé représenté par la
formule chimique 20 i) en présence
35 d'orthoformiate de triméthyle ou d'orthoformiate

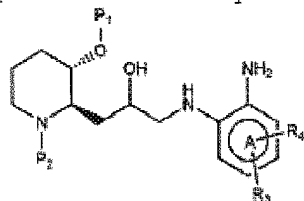
- 12 -

de triéthyle, et d'acide para-toluènesulfonique
ou de para-toluène sulfonate de pyridinium, ou
ii) en présence d'acide formique, pour préparer
un composé représenté par la formule chimique

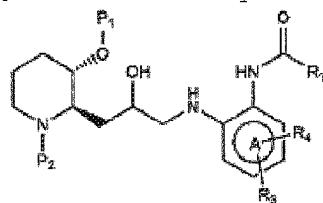
5

21 :

[formule chimique 14]

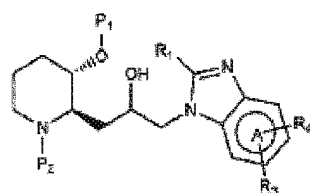


[formule chimique 20]



10

[formule chimique 21]



dans les formules chimiques 14, 20 et 21,
P₁ et P₂ sont chacun indépendamment (tert-
butyldiméthylsilyl)oxy, ou benzyloxycarbonyle,
15 A est un cycle benzène, ou un cycle pyridine,
R₁ est hydrogène, ou C₁₋₄-hydroxyalkyle,
R₃ est hydrogène, ou C₁₋₄-alkyle, et
R₄ est halogène.