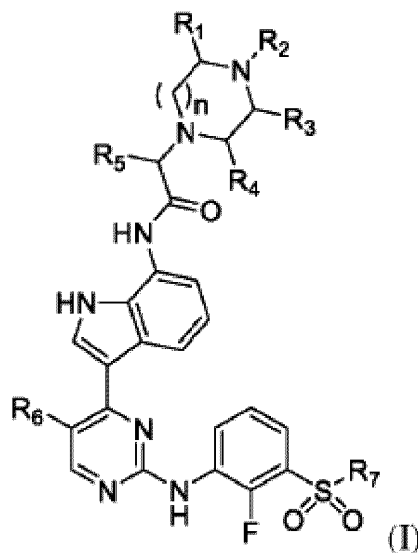


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47301 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 17/14; C07D 403/14; C07D 403/04; A61P 37/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **47301**
- (22) Date de Dépôt : **16.01.2018**
- (30) Données de Priorité : **17.01.2017 US 201762447057 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/051038 16.01.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Astrazeneca AB 151 85 Södertälje, (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **NILSSON, Karl, Magnus ; ÅSTRAND, Annika, Birgitta, Margareta ; BERGGREN, Anna, Ingrid, Kristina ; JOHANSSON, Johan, R. ; LEPISTÖ, Matti, Juhani ; KAWATKAR, Sameer, Pralhad ; SU, Qibin ; KETTLE, Jason, Grant**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18701296.8**
-
- (54) Titre : **INHIBITEURS SÉLECTIFS DE JAK1**
- (57) Abrégé : L'invention concerne d'une manière générale des composés de formule (I) et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Dans la formule (I), R1-R8 peuvent prendre une quelconque des significations définies dans la description. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant des composés de formule (I) et leurs procédés d'utilisation.

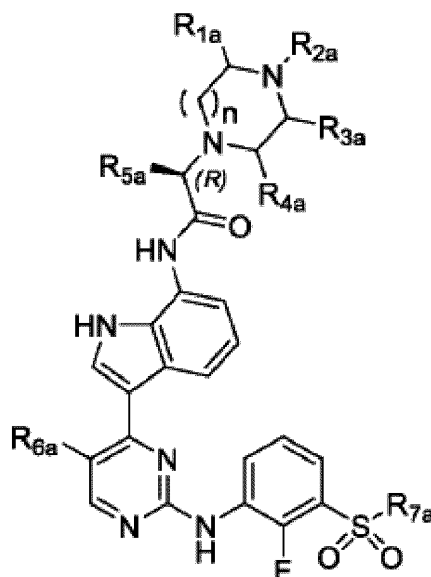
Revendications

1. Composé de Formule (I) :



- 5 R₁, R₃, et R₄ étant chacun individuellement choisis
 parmi hydrogène et méthyle ;
 R₂ étant choisi parmi hydrogène, méthyle et -
 CH₂CH₂OH ;
 n étant 1 ou 2 ;
- 10 R₅ étant choisi parmi méthyle, éthyle, et -CH₂OR₈ ;
 R₆ étant choisi parmi méthyle, chlore et fluor ;
 R₇ étant choisi parmi méthyle, éthyle et
 cyclopropyle ; et
- 15 R₈ étant choisi parmi méthyle, éthyle et benzyle ;
 ou sel pharmaceutiquement acceptable
 correspondant.

2. Composé selon la revendication 1, chacun parmi R_1 à R_4 étant indépendamment choisi parmi hydrogène et méthyle.
- 5 3. Composé selon les revendications 1 et 2, R_1 , R_3 , et R_4 étant tous hydrogène.
4. Composé selon les revendications 1 à 3, R_2 étant méthyle.
- 10 5. Composé selon la revendication 1, R_5 étant méthyle ou $-\text{CH}_2\text{OR}_8$.
6. Composé selon les revendications 1 à 5, R_8 étant méthyle.
- 15 7. Composé selon la revendication 1, R_6 étant un méthyle ou un atome de fluor.
- 20 8. Composé selon les revendications 1 à 7, R_6 étant un atome de fluor.
9. Composé selon la revendication 1, R_7 étant méthyle.
- 25 10. Composé selon la revendication 1, possédant la structure de Formule (Ia) :



- 3 -

Formule (Ia)

R_{1a} , R_{3a} , et R_{4a} étant chacun individuellement choisis parmi hydrogène et méthyle ;

R_{2a} étant choisi parmi hydrogène, méthyle et -
5 CH_2CH_2OH ;

n étant 1 ou 2 ;

R_{5a} étant choisi parmi méthyle, éthyle, et -
 CH_2OR_{8a} ;

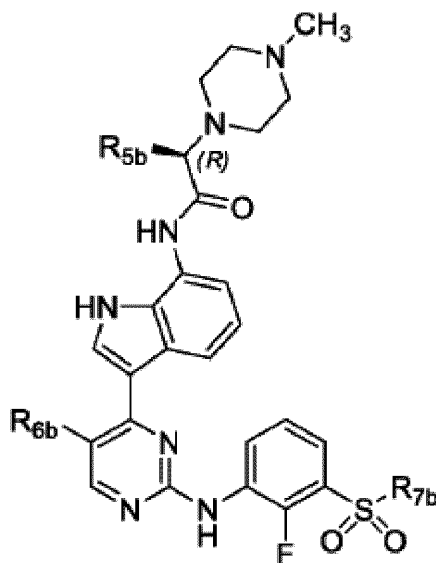
R_{6a} étant choisi parmi méthyle, chlore et fluor ;

10 R_{7a} étant choisi parmi méthyle, éthyle et cyclopropyle ; et

R_{8a} étant choisi parmi méthyle, éthyle et benzyle ;
ou sel pharmaceutiquement acceptable
correspondant.

15

11. Composé selon la revendication 1 possédant la structure de Formule (Ib) :



Formule (Ib)

20

R_{5b} étant choisi parmi méthyle, éthyle, et -
 CH_2OR_{8b} ;

R_{6b} étant choisi parmi méthyle, chlore et fluor ;

R_{7b} étant choisi parmi méthyle, éthyle et
25 cyclopropyle ; et

R_{8b} étant choisi parmi méthyle, éthyle et benzyle ;
ou sel pharmaceutiquement acceptable
correspondant.

12. Composé selon la revendication 1, choisi parmi :
- 5 (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl)propanamide ;
- 10 (R)-N-(3-(2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 15 (R)-N-(3-(2-(3-(éthylsulfonyl)-2-fluorophénylamino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 20 (R)-N-(3-(2-(3-(cyclopropylsulfonyl)-2-fluorophénylamino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 25 (R)-N-(3-(5-chloro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 30 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 35 (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- (R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- (R)-2-((3S,5S)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;

(S)-2-((3S,5S)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;

5 (R)-2-((3S,5S)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;

(S)-2-((3S,5S)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;

10 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)butanamide ;

15 (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)butanamide ;

20 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;

(R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;

25 (R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)butanamide ;

30 (S)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)butanamide ;

35 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)butanamide ;

- (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)butanamide ;
- 5 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 10 (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 15 (S)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)butanamide ;
- (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(pipérazin-1-yl)propanamide ;
- 20 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(pipérazin-1-yl)propanamide ;
- 25 (R)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
- (S)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
- 30 (S)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
- (R)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
- 35 (S)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
(R)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

5 (méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
(S)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

10 (méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
(R)-2-((3R,5R)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

15 (méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
(S)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-

20 (méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
(R)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-

25 (méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)butanamide ;
(R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-

30 (méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)butanamide ;
(R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

35 (méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)butanamide ;
(S)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-

(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-

indol-7-yl)-3-méthoxy-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
(R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-((3S,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
5 (R)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)propanamide ;
10 (S)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)propanamide ;
15 (S)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)propanamide ;
20 (R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)propanamide ;
25 (R)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthyl-1,4-diazépan-1-yl)propanamide ;
(S)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;
30 (R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;
(R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;
35 (S)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;

(R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
(S)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-
5 fluoro-2-((2-fluoro-3-
(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-
indol-7-yl)butanamide ;
(R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-
fluoro-2-((2-fluoro-3-
10 (méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-
indol-7-yl)butanamide ;
(S)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-
15 méthoxypropanamide ;
(R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-
méthoxypropanamide ;
20 (S)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-
fluoro-2-((2-fluoro-3-
(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-
indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
(R)-2-((R)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(5-
25 fluoro-2-((2-fluoro-3-
(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-
indol-7-yl)-3-méthoxypropanamide ;
(R)-2-((S)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
30 méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;
(S)-2-((S)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)propanamide ;
(R)-2-((S)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
35 ((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;
(S)-2-((S)-2,4-diméthylpipérazin-1-yl)-N-(3-(2-
((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-
méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)butanamide ;

- (R)-3-éthoxy-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 5 (R)-3-éthoxy-N-(3-(5-fluoro-2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- (R)-3-(benzyloxy)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 10 (S)-3-(benzyloxy)-N-(3-(2-((2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phényl)amino)-5-méthylpyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ;
- 15 (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(pipérazin-1-yl)propanamide ; et
- 20 (S)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(pipérazin-1-yl)propanamide ;
- 25 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
13. Composé selon la revendication 1, qui est le (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 30
14. Composé selon la revendication 1, qui est le (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide.
- 35

15. Composé selon la revendication 1, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable du (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(méthylsulfonyl)phénylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-7-yl)-3-méthoxy-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)propanamide.
16. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon les revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, et un diluant, excipient ou support pharmaceutiquement acceptable.
17. Composé selon les revendications 1 à 15, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement d'un trouble lié à JAK-1, le trouble lié à JAK-1 étant choisi parmi le diabète de Type 1, le lupus, la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, l'asthme, la dermatite atopique, des troubles de la thyroïde auto-immuns, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la BPCO, le vitiligo et l'alopécie diffuse.
18. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement d'un trouble lié à JAK-1, le trouble lié à JAK-1 étant choisi parmi le diabète de Type 1, le lupus, la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, l'asthme, la dermatite atopique, des troubles auto-immuns de la thyroïde, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la BPCO, le vitiligo et l'alopécie diffuse.