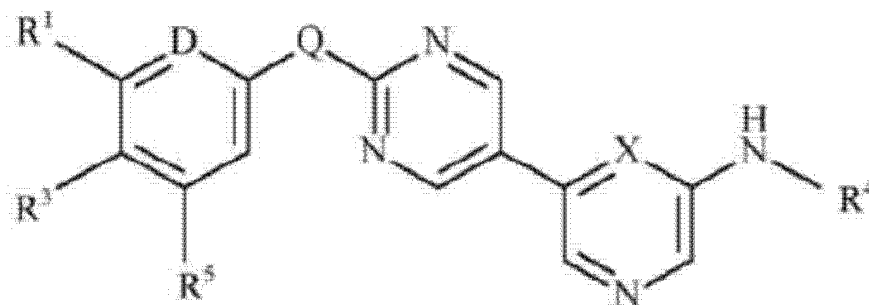


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50561 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 19/02; C07D 403/14; A61P 37/00; C07D 401/14; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **50561**
- (22) Date de Dépôt : **30.10.2018**
- (30) Données de Priorité : **06.11.2017 US 201762581967 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/058104 30.10.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KHILEVICH, Albert ; HENRY, Kenneth James, JR. ; KUKLISH, Steven, Lee ; PARTRIDGE, Katherine, Marie ; QUIMBY, Steven, James**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18801226.4**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS INHIBITEURS DE BTK**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés inhibiteurs de BTK, des sels pharmaceutiquement acceptables, des compositions pharmaceutiques de ceux-ci, et des procédés d'utilisation de ces composés, sels ou compositions pour traiter des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



5 dans lequel :

D est -CR²- ou N,

Q est O ou NH,

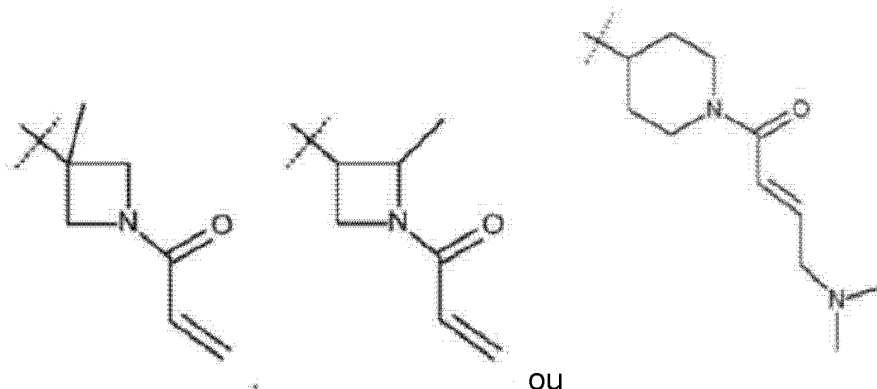
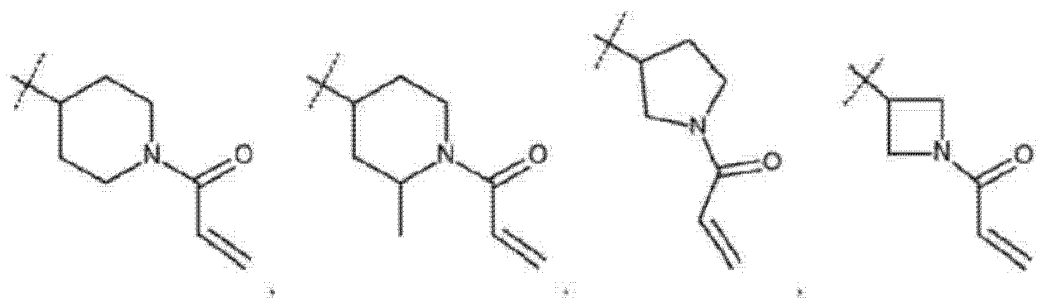
X est -CH- ou N,

R¹ est -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃ ou -C≡CH,

10 R² est -H, -F ou -OCF₃,

R³ est -H, -Cl ou -F,

R⁴ est



ou

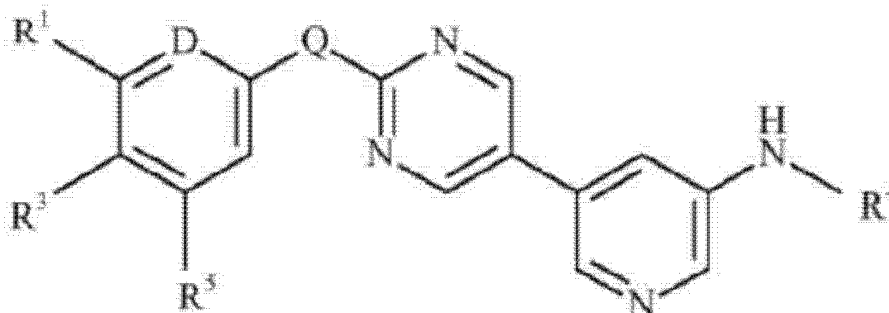
15 R⁵ est -H ou -F,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel D est $-CR^2-$, R^1 est $-Cl$, R^3 est $-H$ et R^5 est $-H$, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

3. Composé selon la revendication 1 de formule :



dans lequel :

D est $-CR^2-$ ou N,

10

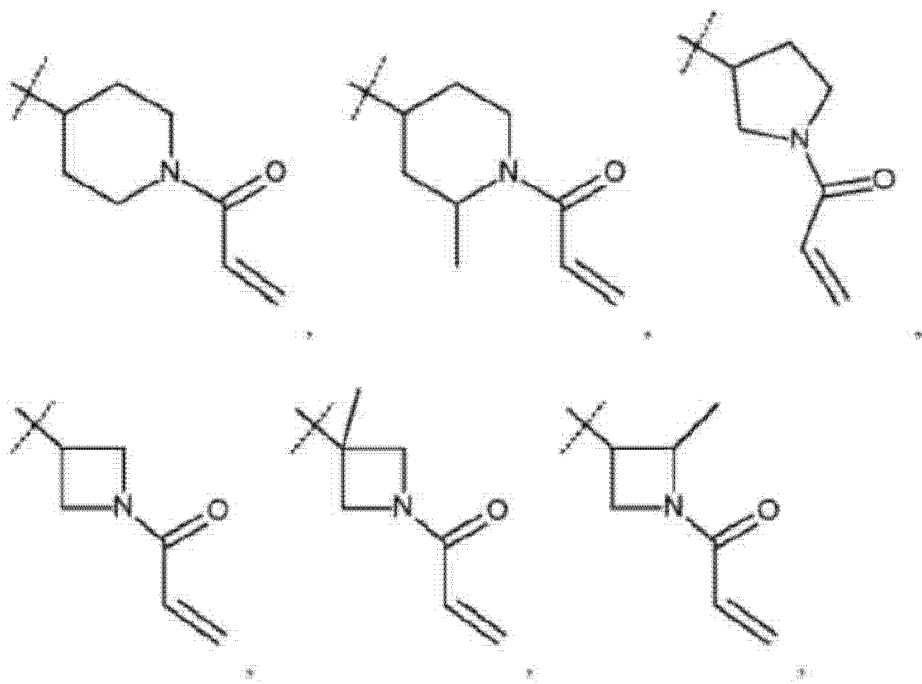
Q est O ou NH,

R^1 est $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ ou $-C\equiv CH$,

R^2 est $-H$, $-F$ ou $-OCF_3$,

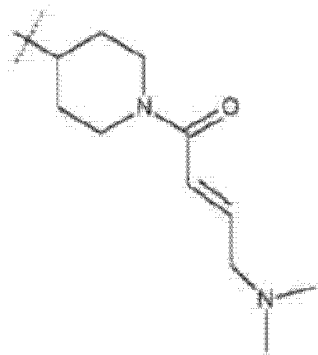
R^3 est $-H$, $-Cl$ ou $-F$,

R^4 est



15

ou



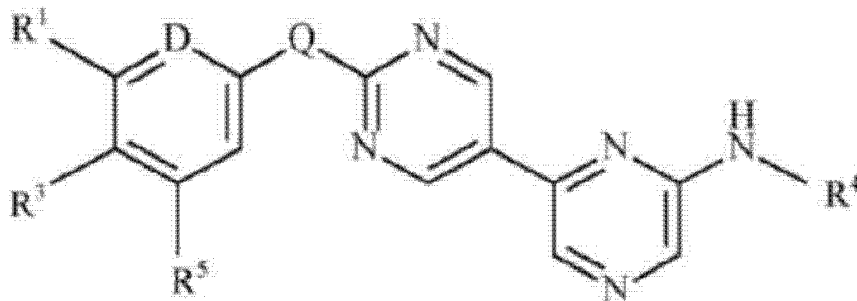
R^5 est -H ou -F,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

4. Composé selon la revendication 3, dans lequel D est $-CR^2-$, R^1 est -Cl, R^3 est -H et R^5 est -H, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composé selon la revendication 1 de formule :



10

dans lequel :

D est $-CR^2-$ ou N,

Q est O ou NH,

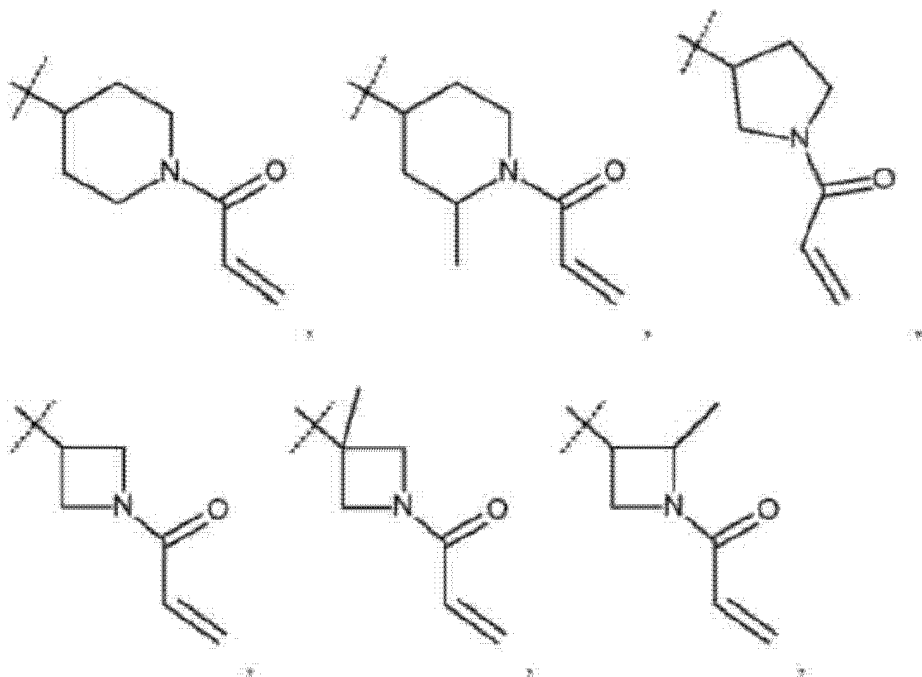
R^1 est -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃ ou -C≡CH,

15

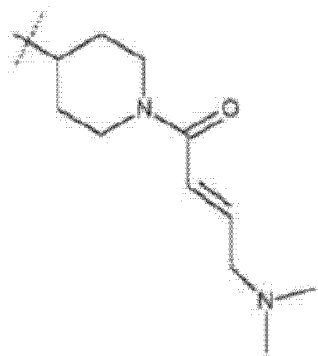
R^2 est -H, -F ou -OCF₃,

R^3 est -H, -Cl ou -F,

R^4 est



ou

R⁵ est -H ou -F,

5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

6. Composé selon la revendication 5, dans lequel D est -CR²-, R¹ est -Cl, R³ est -H et R⁵ est -H, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

10 7. Composé selon la revendication 1 choisi dans le groupe constitué par :

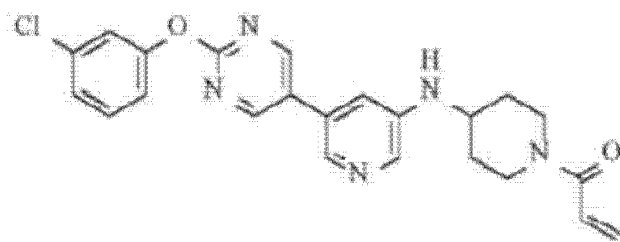
la 1-[3-[[5-[2-(3-chloro-2-fluoro-phénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;

- le 3-[5-[5-[(1-prop-2-énoylazétidin-3-yl)amino]-3-pyridyl]pyrimidin-2-yl]oxybenzotrile ;
- la 1-[3-[[5-[2-[3-(difluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 5 la 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[5-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 10 la 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[5-[2-[3-(difluorométhoxy)-4-fluoro-phénoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 15 la 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[5-[2-(3-fluorophénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[5-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-3-méthyl-azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 20 la 1-[3-[[5-[2-(3-chloro-4-fluoro-phénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[5-[2-(3-éthynylphénoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 25 la 1-[3-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la (S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluorométhoxy)phényl)amino)pyrimidine-5-yl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-én-1-one ;
- la 1-[(3S)-3-[(5-{2-[(6-méthylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}pyridin-3-yl)amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 30 la 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorométhyl)anilino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;

- la 1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[4-[[5-[2-[(6-méthyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- 5 la 1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorométhyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- 1-[4-[[5-[2-(2-pyridylamino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- la (E)-1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-pipéridyl]-4-(diméthylamino)but-2-én-1-one ;
- 10 la 1-[3-[[6-[2-[3-(difluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-[2-(3-fluorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 15 la 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-(2-phénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 20 la 1-[3-[[6-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-3-méthyl-azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 25 la 1-[3-[[6-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-2-méthyl-azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one, isomère 1 ;
- la 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorométhoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 30 la 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;

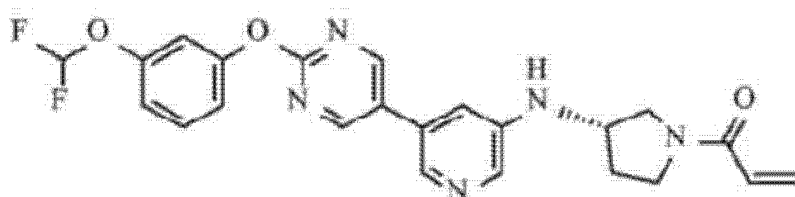
- la 1-[3-[[6-[2-(3-chloro-4-fluoro-anilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorométhoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 5 la 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorométhoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[4-[[6-[2-[3-(difluorométhoxy)phénoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorométhoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 10 la 1-[3-[[6-[2-[(6-méthyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-[2-(4-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- 15 la 1-[3-[[6-[2-(3-méthoxyphénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[3-[[6-[2-[2-(trifluorométhoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azétidin-1-yl]prop-2-én-1-one ;
- la 1-[4-[[6-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-20 pipéridyl]prop-2-én-1-one ;
- la (E)-1-[4-[[6-[2-(3-chlorophénoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-pipéridyl]-4-(diméthylamino)but-2-én-1-one ;
- la (E)-1-[4-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-pipéridyl]-4-(diméthylamino)but-2-én-1-one ; et
- 25 la 1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-méthyl-1-pipéridyl]prop-2-én-1-one,
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

8. Composé selon la revendication 1 qui est :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

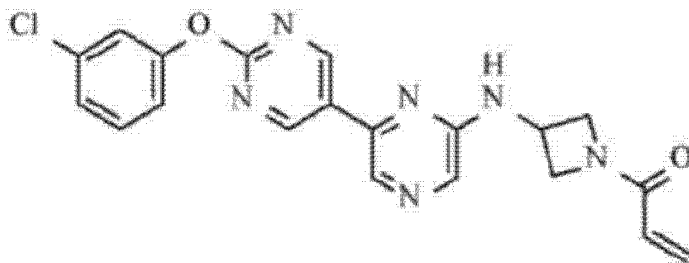
9. Composé selon la revendication 1 qui est :



5

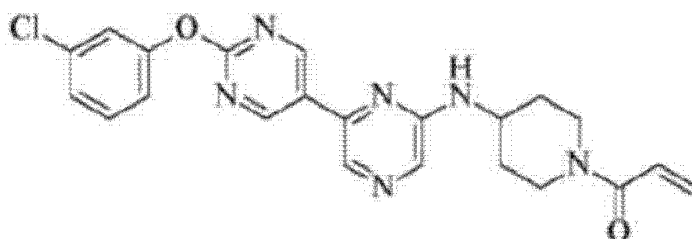
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

10. Composé selon la revendication 1 qui est :

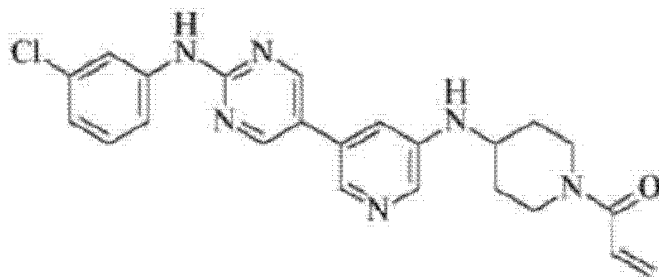


10

11. Composé selon la revendication 1 qui est :

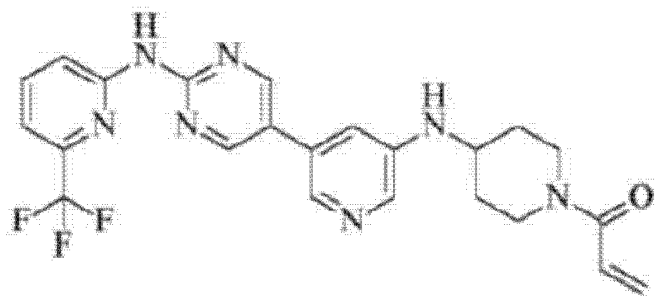


12. Composé selon la revendication 1 qui est :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

13. Composé selon la revendication 1 qui est :



5

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

14. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un véhicule, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation en thérapie.

15

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement du lupus érythémateux disséminé.

18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement de la sclérose en plaques.

5

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement du pemphigus.