

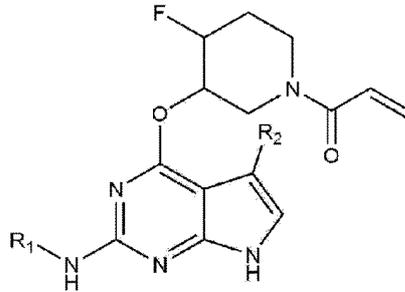
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 51431 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 37/00; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **51431**
- (22) Date de Dépôt : **28.12.2018**
- (30) Données de Priorité : **28.12.2017 KR 20170183061**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2018/016814 28.12.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup Hwaseong-si Gyeonngi-do 18623 (KR)**
- (72) Inventeur(s) : **JUN, Sun Ah ; KIM, In Woo ; KIM, Nam Youn ; LEE, Jun Hee**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18896304.5**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'OXY-FLUOROPIPÉRIDINE UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEUR DE KINASE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé représenté par la formule chimique 1 suivante, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et le composé selon la présente invention peut être utilement utilisé pour la prévention ou le traitement de maladies qui sont associées à des actions inhibitrices de kinase.

REVENDEICATIONS

1. Composé représenté par la Formule Chimique 1 suivante, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :

[Formule Chimique 1]



5

dans lequel, dans la Formule Chimique 1,

R₁ est un pyrazolyle, un isooxazolyle, un isothiazolyle, un phényle ou un benzothiazolyle, où R₁ est non substitué ou substitué par R_a,

R_a est un alkyle en C₁ à C₅, un halogénoalkyle en C₁ à C₅, un cycloalkyle en C₃ à C₆, un hydroxyalkyle en C₁ à C₅, un morpholino, un tétrahydropyranyle ou un pipéridinyle, et

10

R₂ est un hydrogène, un alkyle en C₁ à C₅, un halogène ou un cyano.

2. Composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1,

15

dans lequel R_a est un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un butyle, un isobutyle, un pentyle, un isopentyle, un néopentyle, un fluorométhyle, un difluorométhyle, un trifluorométhyle, un 2-fluoroéthyle, un 2,2-difluoroéthyle, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un cyclopropyle, un cyclobutyle, un cyclopentyle, un cyclohexyle, un hydroxyméthyle, un 2-hydroxyéthyle, un morpholino, un tétrahydropyranyle ou un pipéridinyle.

20

3. Composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1,

dans lequel R₂ est un hydrogène, un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un butyle, un isobutyle, un pentyle, un isopentyle, un néopentyle, un fluoro, un chloro, un bromo ou un cyano.

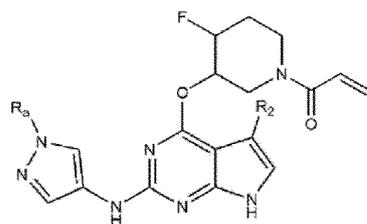
25

4. Composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1,

dans lequel la Formule Chimique 1 est représentée par la Formule Chimique 1-1 suivante :

30

[Formule Chimique 1-1]



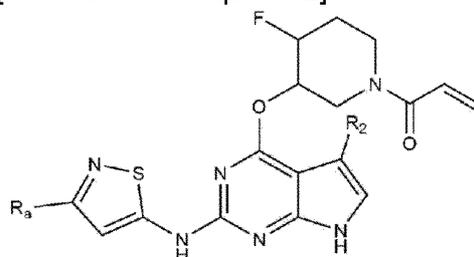
dans lequel, dans la Formule Chimique 1-1,

R_a et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1,

dans lequel la Formule Chimique 1 est représentée par la Formule Chimique 1-2 suivante :

[Formule Chimique 1-2]



- 10 dans lequel, dans la Formule Chimique 1-2,

R_a et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1.

6. Composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1,

- dans lequel les composés représentés par la Formule Chimique 1 sont l'un quelconque choisi dans le groupe consistant en ce qui suit :

- 1) 1-(trans-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 2) 1-(trans-3-((2-((1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 20 3) 1-(trans-3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 4) 1-(cis-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 5) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 25 6) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,

- 7) 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((2-((3-méthylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 8) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 5 9) 1-(trans-3-((5-chloro-2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 10 10) 1-(trans-3-((5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 11) 1-(trans-3-((5-chloro-2-((3-méthylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 10 12) 4-((trans-1-acryloyl-4-fluoropipéridine-3-yl)oxy)-2-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile,
- 13) 4-((trans-1-acryloyl-4-fluoropipéridine-3-yl)oxy)-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile,
- 15 14) 4-((trans-1-acryloyl-4-fluoropipéridine-3-yl)oxy)-2-(1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonitrile,
- 15 15) 1-(cis-3-((2-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 16) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 20 17) 1-(cis-3-((2-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 18) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 25 19) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 20) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 30 21) 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((5-méthyl-2-((3-méthylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 22) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 23) 1-(trans-4-fluoro-3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 35

- 24) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 25) 1-((3S,4S)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 5 26) 1-((3S,4R)-3-((5-chloro-2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 27) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 28) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 10 29) 1-((3R,4S)-4-fluoro-3-(2-((isoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 30) 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-(2-((1-(2-hydroxyéthyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 15 31) 1-((3R,4S)-4-fluoro-3-(2-((4-morpholinophényl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 32) 1-((3R,4S)-4-fluoro-3-(2-((3-méthylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 33) 1-((3R,4S)-4-fluoro-3-((2-((1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 20 34) 1-((3R,4S)-3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one,
- 35) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)-4-fluoropipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one, et
- 25 36) 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-(2-((1-(pipéridine-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-yl)oxy)pipéridine-1-yl)prop-2-ène-1-one.

7. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement d'une maladie inflammatoire, d'une maladie auto-immune, d'une maladie proliférative, d'une maladie hyperproliférative, d'une maladie à médiation immunitaire, d'un cancer ou d'une tumeur, comprenant le composé selon l'une
30 quelconque des revendications 1 à 6 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.