

(12) BREVET D'INVENTION

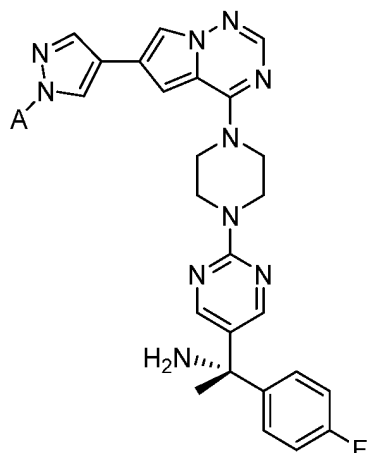
- (11) N° de publication : **MA 55604 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/53; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.08.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **55604**
- (22) Date de Dépôt : **08.04.2020**
- (30) Données de Priorité : **12.04.2019 US 201962833529 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2020/027177 08.04.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Blueprint Medicines Corporation, 45 Sidney Street Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KIM, Joseph, L. ; DINEEN, Thomas, A. ; GUZI, Timothy**
- (74) Mandataire : **SABA & Co, TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :20721083.2

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE PYRROLOTRIAZINE POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES LIÉES AU KIT- AND PDGFRA**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés représentés par la formule I, des sels pharmaceutiques de ceux-ci, et/ou des solvates de l'un quelconque de ceux-ci, qui sont utiles pour le traitement de maladies et d'états liés aux KIT et PDGFRa mutants et qui présentent un profil ayant pour avantage de ne pas pénétrer dans le cerveau pour le traitement de maladies et d'états liés aux KIT et PDGFRa mutants. La présente invention concerne également des procédés de traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales et de mastocytose systémique.

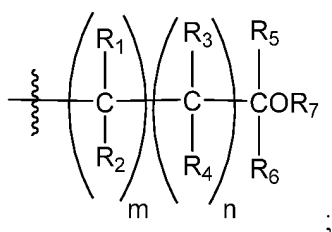
Revendications:

1. Composé de formule I:



F (I), sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, où:

A est



R₁ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₂ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle; ou

R₁ et R₂ pris ensemble forment un cyclopropyle;

R₃ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₄ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle; ou

R₃ et R₄ pris ensemble forment un cyclopropyle;

R₅ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₆ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle; ou

R₅ et R₆ pris ensemble forment un cyclopropyle; ou

R₂ ou R₄ pris conjointement avec R₆ forme un cyclobutyle;

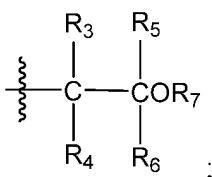
R₇ est un hydrogène ou bien R₂, R₄ ou R₆ pris conjointement avec R₇ forme un noyau choisi parmi l'oxétane, le tétrahydrofurane et le tétrahydropyrane, ledit tétrahydrofurane ou tétrahydropyrane étant éventuellement substitué par un hydroxyle;

m vaut 0 ou 1; et

n vaut 0 ou 1.

2. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, où:

A est:



R₃ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₄ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle ou bien R₃ et R₄ pris ensemble forment un cyclopropyle;

R₅ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₆ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle; ou

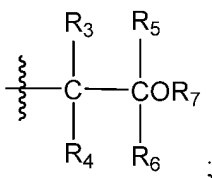
R₄ et R₆ pris ensemble forment un cyclobutyle; ou

R₅ et R₆ pris ensemble forment un cyclopropyle; et

R₇ est de l'hydrogène;

de préférence où:

A est:



R₃ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

R₄ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle ou bien R₃ et R₄ pris ensemble forment un cyclopropyle;

R₅ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle;

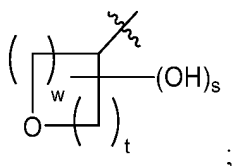
R₆ est choisi parmi l'hydrogène et le méthyle; ou

R₅ et R₆ pris ensemble forment un cyclopropyle; et

R₇ est un hydrogène.

3. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, où:

A est:



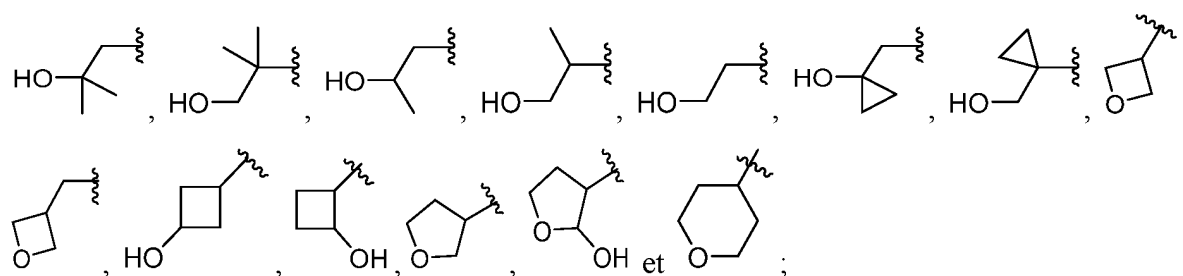
w vaut 1 ou 2;

t vaut 1 ou 2; et

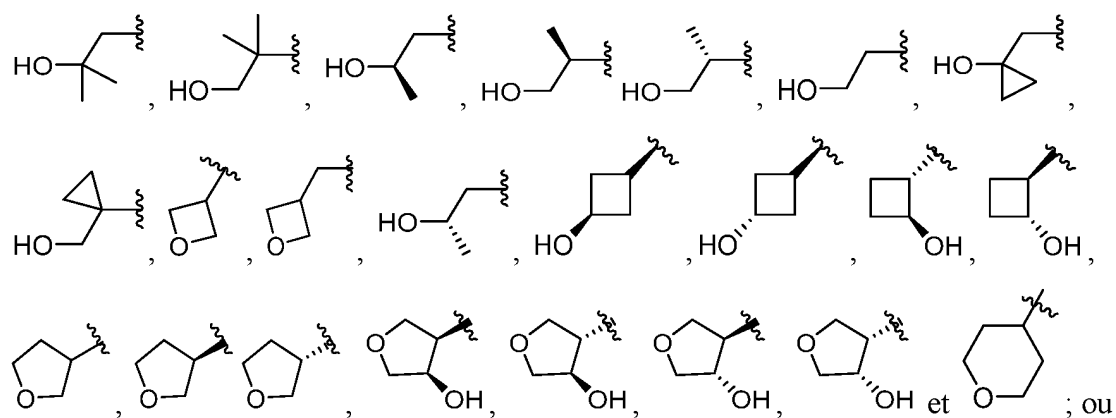
s vaut 0 ou 1.

4. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, où A est choisi parmi:

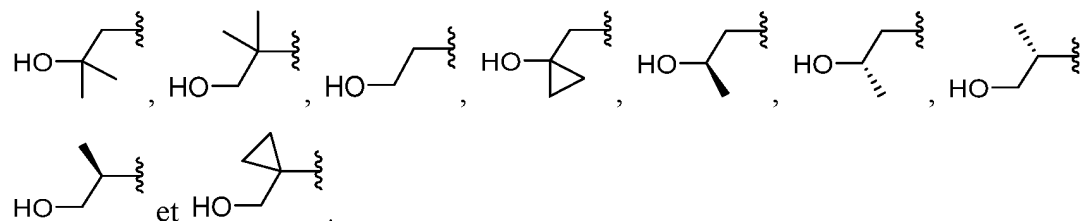
(i)



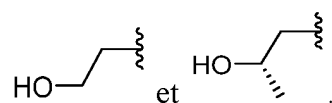
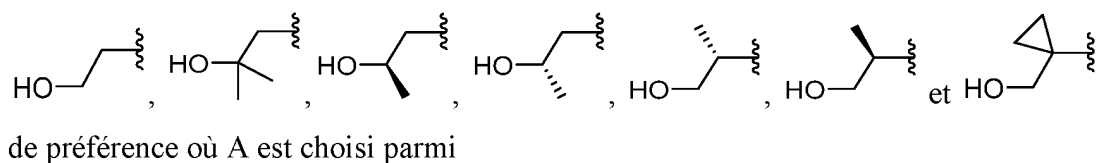
(ii)



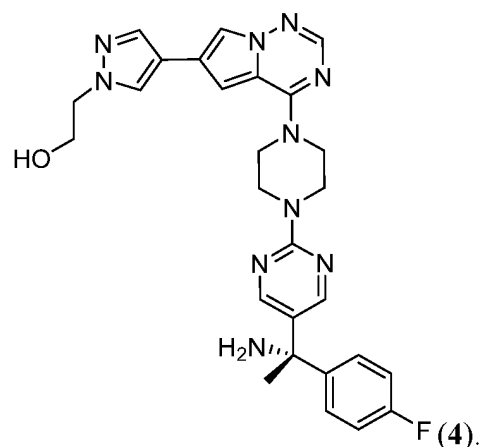
(iii)



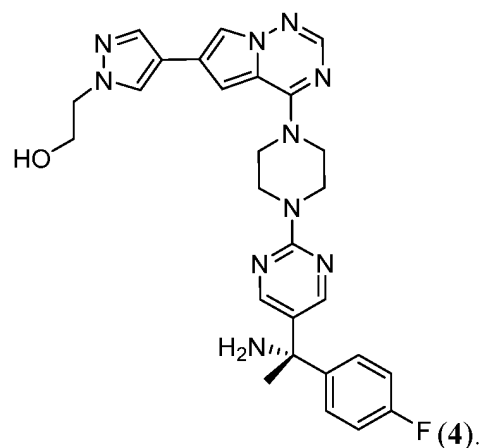
5. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, où A est choisi parmi:



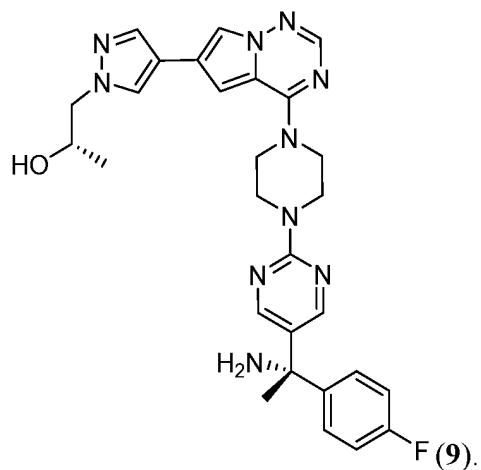
6. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, le composé étant:



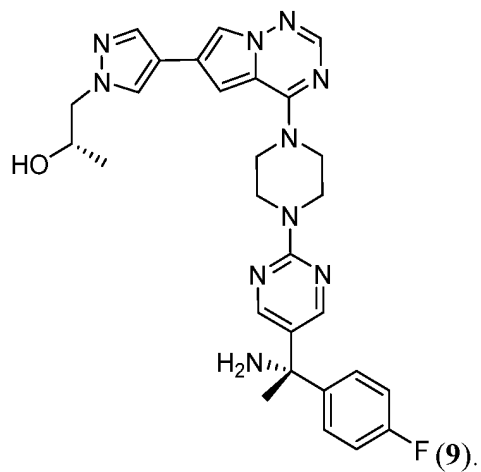
7. Composé selon la revendication 6,



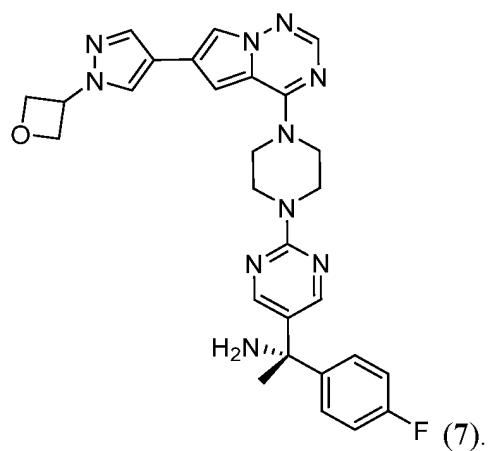
8. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, le composé étant:



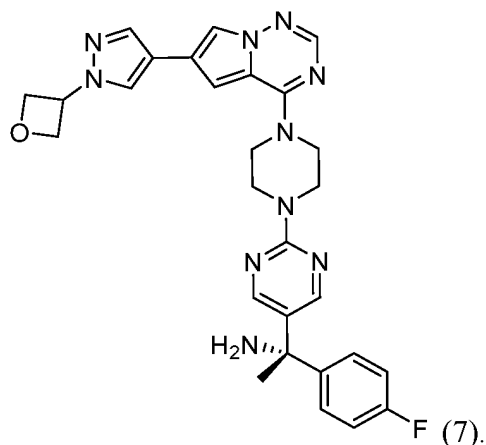
9. Composé selon la revendication 8,



10. Composé selon la revendication 1, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des éléments précédents, le composé étant:



11. Composé selon la revendication 10,



12. Composition pharmaceutique comprenant:
un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou un solvate de l'un quelconque des éléments précédents; et
un excipient pharmaceutiquement acceptable.
13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des composés précédents, destinés à être utilisés comme médicament pour traiter une maladie ou une affection chez un patient qui en a besoin, la maladie ou l'affection étant choisie parmi la mastocytose systémique, les tumeurs stromales gastro-intestinales, la leucémie myéloïde aiguë, le mélanome, le séminome, les tumeurs germinales intracrâniennes, le lymphome médiastinal à cellules B, le sarcome d'Ewing, le lymphome diffus à grandes cellules B, le dysgerminome, le syndrome myélodysplasique, le lymphome nasal à cellules NK/T, la leucémie myélomonocytaire chronique et le cancer du cerveau.
14. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des composés précédents pour l'utilisation selon la revendication 13, la maladie ou l'affection étant la mastocytose systémique, de préférence la mastocytose systémique étant choisie parmi la mastocytose systémique indolente et la mastocytose systémique foudroyante.
15. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et/ou solvate de l'un quelconque des composés précédents pour l'utilisation selon la revendication 13, la maladie ou l'affection étant la mastocytose systémique, de préférence la mastocytose systémique étant

choisie parmi la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique avec maladie de la lignée non mastocytaire et la leucémie à cellules mastocytaires.