

(12) BREVET D'INVENTION

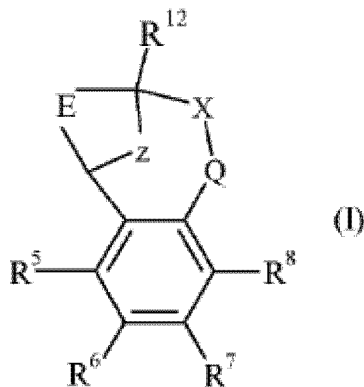
- (11) N° de publication : **MA 40770 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/55; C07F 7/18;
A61P 27/00; A61P 3/00;
A61P 35/00; A61P 37/00;
A61P 43/00; A61P 9/00;
C07D 471/18; C07D 487/08;
C07D 491/08; C07D 491/18;
C07D 493/18; C07D 495/08;
C07D 495/18; C07D 513/18;
C07D 519/00; A61P 25/00**

-
- (21) N° Dépôt : **40770**
- (22) Date de Dépôt : **02.10.2015**
- (30) Données de Priorité :
03.10.2014 EP 14290299
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/072868 02.10.2015
- (71) Demandeur(s) :
 - **SANOFI, 54, rue La Boétie 75008 Paris (FR)**
 - **UCB Biopharma SRL, Allée de la Recherche 60 1070 Brussels (BE)**
- (72) Inventeur(s) :
FILOCHE-ROMME, Bruno ; DE HARO GARCIA, Teresa ; DELIGNY, Michael ; HEER, Jag Paul ; QUINCEY, Joanna Rachel ; XUAN, Mengyang ; ZHU, Zhaoning ; BROOKINGS, Daniel Christopher ; CALMIANO, Mark Daniel ; EVRARD, Yves ; HUTCHINGS, Martin Clive ; JOHNSON, James Andrew ; JADOT, Sophie ; KEYAERTS, Jean ; MAC COSS, Malcolm ; SELBY, Matthew Duncan ; SHAW, Michael Alan ; SWINNEN, Dominique Louis Léon ; SCHIO, Laurent ; FORICHER, Yann
- (74) Mandataire :
CABINET DIANI
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15771976.6**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'IMIDAZOLES PENTACYCLIC FUSIONNÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une série de dérivés d'imidazole pentacycliques fusionnés, qui sont de puissants modulateurs de l'activité du TNF α humain, efficaces dans le traitement et/ou la prévention de diverses affections humaines, dont les troubles auto-immuns et inflammatoires; les troubles neurologiques et neurodégénératifs; la douleur et les

troubles nociceptifs; les troubles cardiovasculaires; les troubles métaboliques; les troubles oculaires; et les troubles oncologiques. En particulier, la présente invention concerne des dérivés 6,7-dihydro -7,14-méthanobenzimidazo[l, 2-b] [2,5] benzodiazocin-5 (14H)-ones et des analogues de ceux-ci.

REVENDICATIONS

1. Composé de la formule (I) ou *N*-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

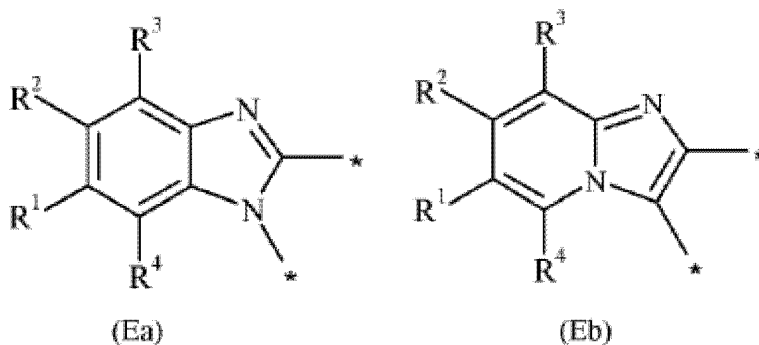


dans lequel

- 5 -X-Q- représente -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH₂CN)-, -S-, -SO-, -SO₂- ; ou -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^f)-SO₂-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-SO-, -CH₂-SO₂-, -N(R^g)-CH₂-, -N(R^f)-C(S)-, -N=S(O)(CH₃)-, -O-C(=CH₂)- ou -S(=N-CN)-, l'un quelconque desquels groupes peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi halogène, (C₁₋₆)alkyle, carboxy, trifluorométhyle, (C₂₋₆)alkylcarbonyle, (C₂₋₆)alkoxycarbonyle, et hydroxy(C₁₋₆)alkyle ;
- 10

Z représente méthylène ;

E représente un système annulaire hétéroaromatique fusionné sélectionné parmi les groupes des formules (Ea) et (Eb),



- 15 dans lequel l'astérisque (*) représente le site d'attache de E au reste de la molécule ;
- R¹ représente halogène ou cyano ; ou aryle, hétéroaryle, (C₃₋₇)cycloalkyle-hétéroaryle, (C₃₋₇)hétérocycloalkyle-hétéroaryle, (C₄₋₉)hétérobicycloalkyle-hétéroaryle, (C₃₋₇)hétérocycloalkyle, (C₃₋₇)hétérocycloalcényle, ou (C₃₋₇)hétérocycloalcényle-aryle, l'un quelconque desquels groupes peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un, deux

ou trois substituants sélectionnés parmi halogène, cyano, cyano(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, hydroxy, (hydroxy)(C₁₋₆)alkyle, amino, (amino)(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆)alkoxy(C₁₋₆)alkyle, C₂₋₆ alkylcarbonyle, C₂₋₆ alkoxycarbonyle, (C₂₋₆)alkoxycarbonyle-amino-C₁₋₆ alkyle, phosphate(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulphonyle, oxo, (C₁₋₆)alkylsulphoximinyle, (C₁₋₆)alkylsulphinyle-amino-, di(C₁₋₆)alkylamino (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino(C₁₋₆)alkyle, di(C₁₋₆)alcénylamino (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkylsulphonyl-amino-C₁₋₆ alkyle, tétrahydrofuranyle, sulfate(C₁₋₆)alkyle, et carboxy-(C₁₋₆)alkyle-carbonyloxy-(C₁₋₆)alkyle ;

R² représente hydrogène ou halogène ;

10 R³ représente hydrogène ou trifluorométhyle ;

R⁴ représente hydrogène ou trifluorométhyle ;

R⁵ représente halogène, -OR^a, difluorométhoxy ou trifluorométhoxy ;

R⁶ représente hydrogène, halogène ou trifluorométhyle ;

R⁷ représente hydrogène ou trifluorométhyle ;

15 R⁸ représente hydrogène, halogène ou trifluorométhyle ;

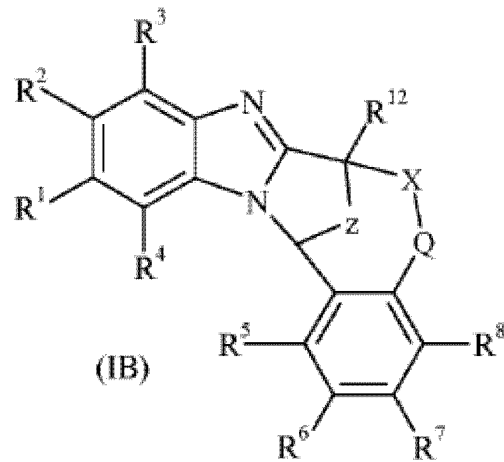
R¹² représente hydrogène ou C₁₋₆ alkyle ;

R^a représente C₁₋₆ alkyle ;

R^b représente hydrogène ; ou C₁₋₆ alkyle, lequel groupe peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi trifluorométhyle, carboxy et hydroxy ; et

20 R^g représente hydrogène ; ou C₁₋₆ alkyle, -CO-(C₁₋₆)alkyle, -SO₂-(C₁₋₆)alkyle, -CO-(C₃₋₇)hétérocycloalkyle, -SO₂-(C₃₋₇)cycloalkyle, -SO₂-aryle, -SO₂-hétéroaryle, hétéroaryle ou (C₂₋₆)alkoxycarbonyle, l'un quelconque desquels groupes peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi halogène, C₁₋₆ alkyle, carboxy, C₁₋₆ alkoxycarbonyle, trifluorométhyle, C₄₋₉ hétérobicycloalkyle, (C₁₋₆ alkyle)sulphonyle, tri(C₁₋₆ alkyle)silyloxy, hydroxy et (C₁₋₆)alkoxy.

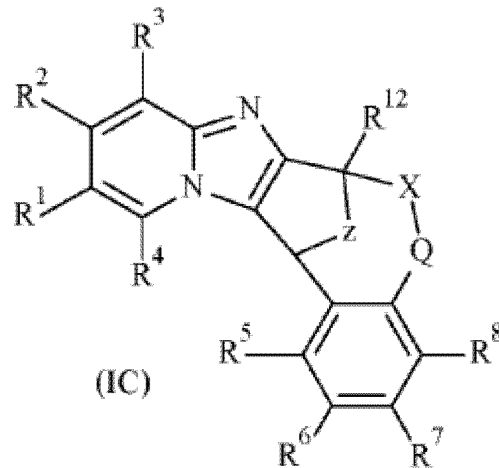
25 2. Composé selon la revendication 1, représenté par la formule (IB) ou (IC), ou *N*-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



dans lequel

Z, -X-Q-, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹², R^g et R^f sont tels que définis dans la revendication 1 ;

5



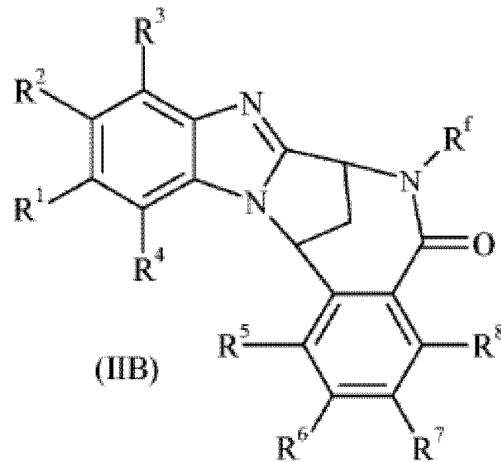
dans lequel Z, -X-Q-, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹², R^g et R^f sont tels que définis dans la revendication 1.

- 10 3. Composé selon la revendication I dans lequel -X-Q- représente -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH₃-CN)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(H)-, -N(CO-CH₃)-, -N(SO₂-CH₃)-, -N(CH₂-CO-O-CH₂-CH₃)-, -N[(CO-CH₂-(3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-yl))-, -N[CO-(azétidin-3-yl)]-, -N[CO(méthylsulphonyl)azétidin-3-yl)]-, -N(CH₂-COOH)-, -N[(tert-butyl)(diméthyl)silyloxyéthyl]-, -N(SO₂-pyridine-3-yl)-, -N-(SO₂-cyclopropyl)-, -N(CH₃-CH₂-, -N(CH₂-CH₂-OH)-, -N(SO₂-phényle)-, -N[SO₂-(6-méthoxy-pyridin-3-yl)]-, -N(H)-CO-, -N(CH₃)-CO-, -N(CH₂CH₃)-CO-, -N(CH(CH₃)₂)-CO-, -N(CH₂-COOH)-CO-, -N(CH₂-CF₃)-CO-, -N(CH₂-CH₂-OH)-CO-, -N(CH₂-C(OH)(CH₃)₂)-CO-, -N(CD₃)-CO-, -N(H)-CH₂-, -N(CH₂-COOH)-CH₂-, -N(H)-CH(CF₃)-, -N(H)-CH(CH₃)-, -N(H)-C(S)-, -N(CO-CH₃)-
- 15

CH(CH₃)-, -N(SO₂-CH₃)-CH₂-, -N(CO-CH₃)-CH(CH₃)-, -N=S(O)(CH₃)-, -O-CH(CF₃)-, -CH(COOC₂H₅)-S-, -CH₂-SO-, -CH₂-SO₂-, -CH(C(OH)(CH₃)₂)-S-, -CH(CH₂OH)-S-, -O-C(=CH₂)-, -N[S(O)₂-(pyridin-1H-2-one)]-, -N(H)-SO₂-, -N(pyrimidinyl)-, -N(COOC₂H₅)-, -S(=N-CN)- ou -N(C₂H₅)-CO-.

5

4. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (IIB) ou N-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

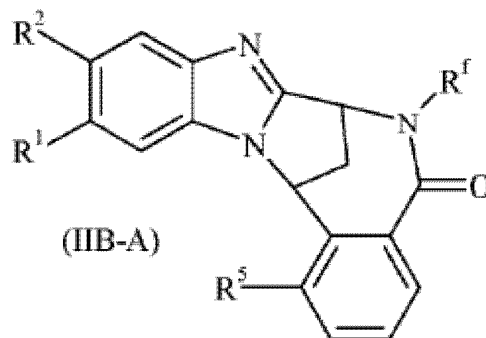


dans lequel

10

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, et R^f sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (IIB-A), ou N-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



15

dans lequel

R¹ représente aryle ou hétéroaryle, l'un ou l'autre desquels groupes peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un, deux ou trois substituants sélectionnés parmi halogène, cyano, cyano(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, hydroxy, (hydroxy)(C₁₋₆)alkyle, amino, (amino)(C₁₋₆) alkyle, C₁₋₆ alkoxy, (C₁₋₆)alkoxy(C₁₋₆)alkyle, C₂₋₆ alkylcarbonyle, C₂₋₆ alkoxycarbonyle, (C₂₋₆) alkoxycarbonyle-amino-C₁₋₆ alkyle,

20

phosphate(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulphonyle, oxo, (C₁₋₆)alkylsulphoximinyle, (C₁₋₆)alkylsulphinyl-amino-, di(C₁₋₆)alkylamino (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino(C₁₋₆)alkyle, di(C₁₋₆)alcénylamino (C₁₋₆)alkyle, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino(C₁₋₆)alkyle, C₁₋₆ alkylsulphonyle-amino-C₁₋₆ alkyle, tétrahydrofuranyle, sulfate(C₁₋₆)alkyle, et carboxy(C₁₋₆)alkyle-carbonyloxy-(C₁₋₆)alkyle ;

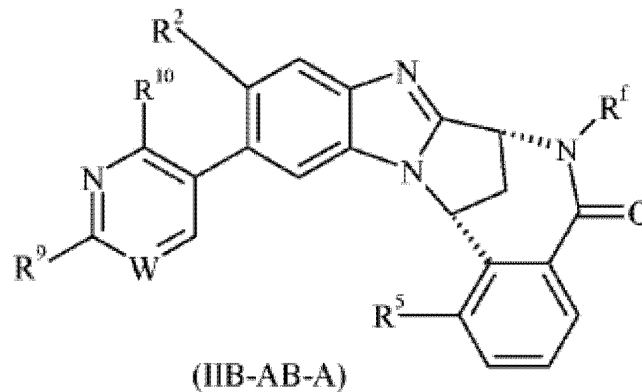
R² représente hydrogène ou halogène ;

R⁵ représente halogène, -OR^a, difluorométhoxy ou trifluorométhoxy ;

R^a représente C₁₋₆ alkyle ; et

R^f représente hydrogène ; ou C₁₋₆ alkyle, lequel group peut optionnellement faire l'objet d'une substitution par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi trifluorométhyle, carboxy et hydroxy.

6. Composé selon la revendication 5 représenté par la formule (IIB-AB-A), N-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



15

dans lequel

R⁹ représente amino(C₁₋₆)alkyle, hydroxy(C₁₋₆)alkyle, ou (C₁₋₆) alkoxy(C₁₋₆)alkyle ;

R¹⁰ représente hydrogène ou C₁₋₆ alkyle ;

R², R⁵ et R^f sont tels que définis dans la revendication 5 ; et

20

W représente N ou C-H ;

et

dans lequel R⁹ représente de préférence 2-hydroxy-prop-2-yle.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel W représente N ; et/ou

25

dans lequel R¹⁰ représente hydrogène.

8. Composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou *N*-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour l'utilisation en thérapie.

5 9. Composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes ou *N*-oxyde de celui-ci, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour l'utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une maladie inflammatoire ou auto-immune, une maladie neurologique ou neurodégénérative, une douleur ou une maladie nociceptive, une maladie cardiovasculaire, une maladie métabolique, une maladie oculaire, ou une maladie oncologique.

10

10. Composition pharmaceutique, comprenant un composé de la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un *N*-oxyde de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un vecteur pharmaceutiquement acceptable.