



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41238 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/496; C07D 403/06; A61P 19/04; A61P 19/02**
- (43) Date de publication : **30.04.2019**

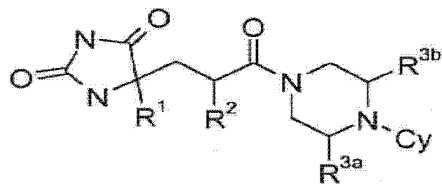
-
- (21) N° Dépôt : **41238**
- (22) Date de Dépôt : **18.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **22.12.2014 EP 14307129**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/080430 18.12.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:15813831.3
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
 - **Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3 2800 Mechelen (BE)**
- (72) Inventeur(s) :
- BREBION, Franck, Laurent ; ALVEY, Luke, Jonathan ; AMANTINI, David ; DEPREZ, Pierre, Marc, Marie, Joseph ; GOSMINI, Romain, Luc, Marie ; JARY, Hélène, Marie ; PEIXOTO, Christophe ; VARIN, Marie, Laurence, Claire ; DE CEUNINCK, Frédéric, André ; POP-BOTÉZ, Iuliana, Ecaterina**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **DÉRIVÉS 5-[(PIPÉRAZIN-1-YL)-3-OXO-PROPYL]-IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE EN TANT QU'INHIBITEURS D'ADAMTS POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOARTHRITE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I), où R, R2, R3a, R3b et Cy sont tels que définis dans la description. La présente invention concerne des composés inhibiteurs d'ADAMTS, des procédés pour leur production, des compositions pharmaceutiques les comprenant et des procédés pour la prophylaxie et/ou le traitement d'états inflammatoires et/ou de maladies impliquant la dégradation du cartilage et/ou de l'interruption de l'homéostasie du cartilage.

REVENDICATIONS

1. Composé selon la formule I :



I

dans laquelle

5 R¹ représente :

- H,
- un groupe alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁴ choisis indépendamment,
- un groupe cycloalkyle monocyclique en C₃₋₇ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁴ choisis indépendamment,
- 10 - un groupe hétérocycloalkyle monocyclique à 4 à 7 chaînons comprenant 1 à 2 hétéroatomes, indépendamment choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁₋₄, -C(=O) (alkyle en C₁₋₄) ou -C(=O)O(alkyle en C₁₋₄) choisis indépendamment,
- 15 - un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁵ choisis indépendamment,
- un groupe phényle condensé à un groupe hétérocycloalkyle monocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, indépendamment choisis parmi N, O et S, ce groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes =O,
- 20 - un groupe hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant 1 ou 2 hétéroatomes, indépendamment choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁵ choisis indépendamment,
- 25 R² est indépendamment choisi parmi
- H,

- OH,
 - un groupe alcoxy en C₁₋₄, et
 - un groupe alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par un substituant
- 5
- o OH,
 - o -CN
 - o alcoxy en C₁₋₄ éventuellement substitué par un groupe phényle, et
 - o hétéroaryle monocyclique à 5 ou 6 chaînons comprenant 1
- 10
- ou 2 hétéroatomes indépendamment choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁₋₄ choisis indépendamment ;
- chaque R^{3a} et R^{3b} est indépendamment choisi parmi :
- H, et
- 15
- un groupe alkyle en C₁₋₄ ;
- Cy représente :
- un groupe aryle monocyclique ou bicyclique condensé à 6 à 10 chaînons, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁶ choisis indépendamment,
- 20
- un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique condensé à 5 à 10 chaînons, comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R⁶ choisis indépendamment ;
- 25
- R⁴ représente :
- un atome d'halogène,
 - OH,
 - -CN
 - un groupe alkyle en C₁₋₄,
- 30
- un groupe alcoxy en C₁₋₄ éventuellement substitué par un groupe alcoxy en C₁₋₄ ou un groupe phényle,
 - un groupe thioalcoxy en C₁₋₄,
 - un groupe hétérocycloalkyle monocyclique à 4 à 7 chaînons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes indépendamment

- choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes $-C(=O)O$ (alkyle en C_{1-4}),
- un groupe phényle
- 5
- un groupe $S(=O)_2$ (alkyle en C_{1-4}),
 - $-C(=O)OR^{7a}$,
 - $-C(=O)ONR^{7b}R^{7c}$,
 - $-NHC(=O)OR^{7d}$,
 - $-NHC(=O)R^{7e}$,
- 10
- $-NR^{8a}R^{8b}$;
- chaque R^5 représente :
- un atome d'halogène,
 - OH,
 - CN
- 15
- un groupe alkyle en C_{1-4} éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi un atome d'halogène, $-NR^{9a}R^{9b}$ ou $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$,
 - un groupe alcoxy en C_{1-4} éventuellement substitué par $NR^{9e}R^{9f}$,
ou
- 20
- $-S(=O)_2$ (alkyle en C_{1-4}),
- chaque R^6 représente :
- un atome d'halogène,
 - CN,
 - $-NO_2$,
- 25
- $-CH_3$,
 - un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique condensé à 5 à 10 chaînons, comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi N, O et S, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment
- 30
- choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_{1-4} , un groupe alcoxy en C_{1-4} , ou
 - $-NR^{9g}R^{9h}$;
- chaque R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} ou R^{7e} représente
- H, ou

- un groupe alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par OH ou un groupe alcoxy en C₁₋₄ ;

chaque R^{8a} ou R^{8b} est indépendamment choisi parmi

5 - H, et

- un groupe alkyle en C₁₋₄ éventuellement substitué par OH, un groupe alcoxy en C₁₋₄ ou phényle ;

chaque R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} ou R^{9h} est indépendamment choisi parmi H et un groupe alkyle en C₁₋₄ ; ou un sel

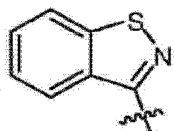
10 pharmaceutiquement acceptable ou un solvate ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un solvate de celui-ci ;

sous réserve que :

- R¹ et R² ne représentent pas simultanément H, et

- lorsque R¹ représente Me et R² représente H, alors Cy ne

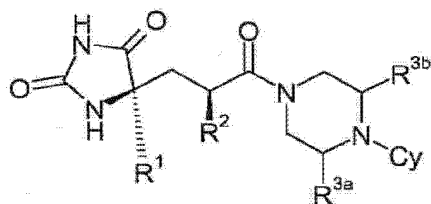
15 représente pas



ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate ou le sel du solvate de celui-ci.

2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci

20 selon la revendication 1, le composé répondant à la formule II :



II

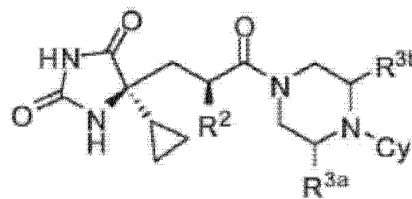
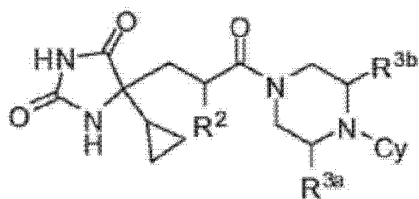
dans laquelle R¹, R², R^{3a}, R^{3b} et Cy sont tels que définis ci-dessus.

25 3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel R¹ représente H.

4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel R^1 représente un groupe alkyle en C_{1-4} .

5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel R^1 représente un groupe cycloalkyle monocyclique en C_{3-7} .

6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, conforme à l'un quelconque de ceux de la revendication 1, le composé répondant à la formule IIIa ou IIIb :



10

IIIa

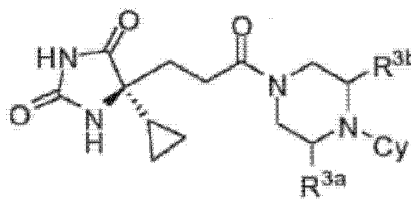
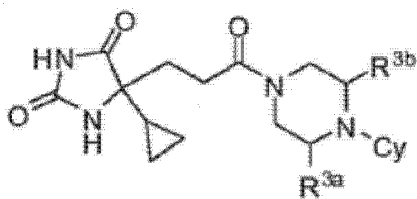
ou

IIIb

dans lesquelles R^2 , R^{3a} , R^{3b} et Cy sont tels que définis dans la revendication 1.

7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R^2 représente un groupe alkyle en C_{1-4} .

8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon la revendication 1, le composé répondant à la formule IVa ou IVb :



20

IVa

ou

IVb

dans lesquelles R^{3a} , R^{3b} et Cy sont tels que définis dans la revendication 1.

9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel chaque R^{3a} et R^{3b} est indépendamment choisi parmi H, et CH_3 .

25

10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel Cy représente un groupe aryle à 6 à 10 chaînons, substitué par un ou plusieurs groupes R⁶ choisis indépendamment.
- 5 11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel Cy représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes R⁶ choisis indépendamment.
- 10 12. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 10 ou la revendication 11, dans lequel chaque R⁶ représente F, Cl, CN, -CH₃ ou NO₂.
13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, lequel composé est choisi parmi :
- 15 la 5-[3-[(3S)-4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-cyclopropyl-imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[(3S)-4-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-cyclopropyl-imidazolidine-2,4-dione,
- 20 la (5S)-5-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- la (5S)-5-cyclopropyl-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- 25 la 5-[3-[(3S)-4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-cyclopropyl-imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(3,4-difluorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(méthoxyméthyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[2-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazine-1-carbonyl]butyl]-5-méthyl-imidazolidine-2,4-dione
- 30 la (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-chloro-4-fluorophényl)-3-méthylpipérazin-1-yl)-2-méthyl-3-oxopropyl)-5-(méthoxyméthyl)imidazolidine-2,4-dione,

- la 5-[3-[-4-(3-chlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-cyclopropyl-imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-[3-chloro-2-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-cyclopropyl-imidazolidine-2,4-dione,
- 5 le N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]éthyl]carbamate de tert-butyle,
- la (5S)-5-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-dichlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- 10 la 5-[3-[(3S)-4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-cyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- 15 la (5R)-5-[2S)-3-[(3S)-4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-méthyl-imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pyrazol-4-yl)phényl]-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- 20 la 5-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-hydroxyméthyl-3-oxo-propyl]-5-méthyl-imidazolidine-2,4-dione,
- 25 la 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione,
- 30 la 5-[3-[(3S)-4-(3-chlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[(3S)-4-(4-chloro-3,5-difluoro-phényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-méthyl-imidazolidine-2,4-dione,

- la 5-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-méthylsulfonyléthyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la (5S)-cyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(4-chloro-3,5-difluoro-phényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(méthoxyméthyl)imidazolidine-2,4-dione,
- la 5-cyclopropyl-5-[3-[4-(5-fluoro-2-méthyl-phényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]imidazoline-2,4-dione,
- la 5-[3-[4-(3,5-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-2-méthyl-3-oxo-propyl]-5-(méthoxyméthyl)imidazolidine-2,4-dione, et
- la 5-[3-[(3S)-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-pipérazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidine-2,4-dione.
14. Composition pharmaceutique comprenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.
15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 comprenant un autre agent thérapeutique.
16. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou la revendication 15 destiné à être utilisé en médecine.
17. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou la

revendication 15, destiné à être utilisé dans la prophylaxie et/ou le traitement d'états inflammatoires et/ou de maladies impliquant la dégradation du cartilage et/ou la rupture de l'homéostasie du cartilage.

- 5 18. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle l'autre agent thérapeutique est un agent pour la prophylaxie et/ou le traitement d'états inflammatoires, et/ou de maladies impliquant la dégradation du cartilage et/ou la rupture de l'homéostasie du cartilage.