

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 43553 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04**

(43) Date de publication :  
**31.01.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**43553**

(22) Date de Dépôt :  
**03.08.2015**

(30) Données de Priorité :  
**04.08.2014 EP 14179692**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/MA2015/067804 03.08.2015**

(71) Demandeur(s) :  
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**SIEMEISTER, Gerhard ; BRIEM, Hans ; EIS, Knut ; LIENAU, Philip ; BONE, Wilhelm ; WORTMANN, Lars ; LÜCKING, Ulrich ; KOPPITZ, Marcus ; BADER, Benjamin ; LEFRANC, Julien ; GRUDZINSKA-GOEBEL, Joanna ; MOOSMAYER, Dieter ; EBERSPÄCHER, Uwe ; SCHICK, Hans ; VON NUSSBAUM, Franz ; WENGNER, Antje-Margret**

(74) Mandataire :  
**IP-TOP NOTCH**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18167649.5**

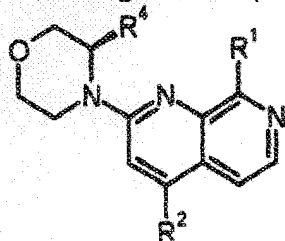
---

(54) Titre : **2-(MORPHOLIN-4-YL)-1,7-NAPHTHYRIDINES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés 2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridine substitués de formule générale (I) ou (Ib), des procédés de préparation desdits composés, des composés intermédiaires utiles pour préparer lesdits composés, aux compositions et combinaisons pharmaceutiques comprenant lesdits composés et à l'utilisation desdits composés pour la fabrication d'une composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie d'une maladie, en particulier d'une maladie hyperproliférative en tant qu'agent unique ou en combinaison avec d'autres principes actifs.

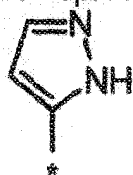
## Revendications

1. Utilisation d'un composé intermédiaire dans la préparation d'un composé de formule générale (Ib)



(Ib),  
dans laquelle :

R<sup>1</sup> représente



\* indiquant le point de fixation dudit groupe avec le reste de la molécule ;

R<sup>2</sup> représente hydrogène, halogène, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxy, hétérocycloalcoxy à 3 à 10 chaînons, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alcényle, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle, hétérocycloalkyle à 3 à 10 chaînons, hétérocycloalcényle à 4 à 10 chaînons, phényle, hétéroaryle,

- (CO) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, - (SO<sub>2</sub>) R<sup>9</sup>, - (SO) R<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -N= (SO) R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, - (PO) (OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, - (PO) (OR<sup>7</sup>)R<sup>10</sup>, - (PO) (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,

chaque C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle, hétérocycloalkyle à 3 à 10 chaînons, phényle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué, une ou plusieurs fois, indépendamment les uns des autres, par halogène, OH, amino, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle éventuellement substitué par hydroxyle ou phényle,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-halogénoalkyle, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle, hétérocycloalkyle à 3 à 6 chaînons, phényle, - (CO)OR<sup>7</sup>, - (CO) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup> (CO) R<sup>10</sup>, - NR<sup>8</sup> (CO) OR<sup>7</sup>,

- (SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, - ((SO)=NR<sup>11</sup>)R<sup>10</sup>, - (PO) (OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, - (PO)

(OR<sup>7</sup>)R<sup>10</sup>, ou par un groupe hétéroaryle ; chaque hétérocycloalcényle à 4 à 10 chaînons étant éventuellement substitué, une ou plusieurs fois,

indépendamment les uns des autres, par méthyle ;

R<sup>4</sup> représente hydrogène ou méthyle ;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> représentent, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyle, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyle ou phényle, lequel phényle est éventuellement substitué, une ou plusieurs fois, par halogène ;

R<sup>9</sup> représente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle ou phényle, chaque C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle ou phényle étant éventuellement substitué, une ou plusieurs fois, indépendamment les uns des autres, par R<sup>13</sup> ;

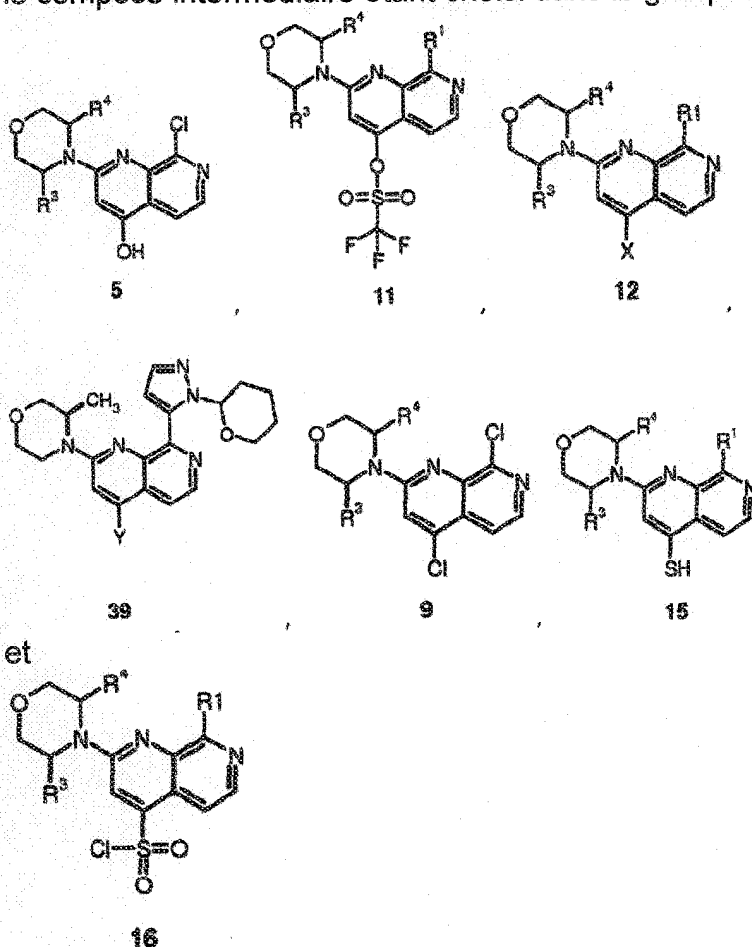
R<sup>10</sup> représente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle ; ou

R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> ensemble, dans le cas d'un groupe - N= (SO)R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, représentent un groupe hétérocycloalkyle à 5 à 8 chaînons ;

R<sup>11</sup> représente hydrogène, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle, - (CO) OR<sup>7</sup>, - (CO) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou CN ;

R<sup>13</sup> représente halogène, OH ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxy,

le composé intermédiaire étant choisi dans le groupe constitué par :



dans lesquelles

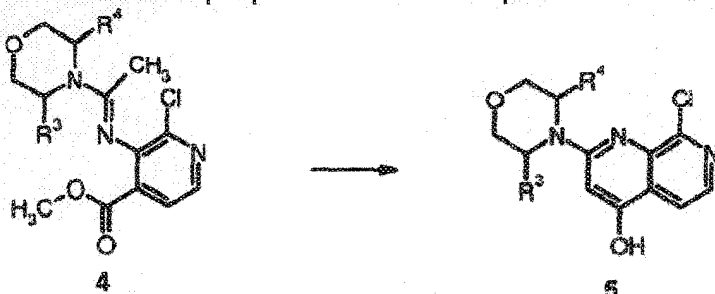
$R^1$  et  $R^4$  sont tels que définis pour le composé de formule générale (Ib) ;

$R^3$  représente hydrogène ;

X représente chloro, bromo ou iodo ; et

Y représente OH, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, Cl, Br, I, SH ou -SO<sub>2</sub>Cl.

## 2. Procédé de préparation d'un composé intermédiaire de formule générale 5



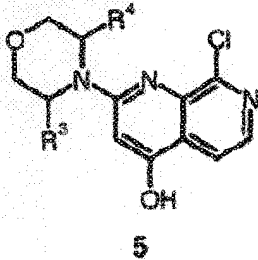
caractérisé en ce que le composé de formule générale 4, dans laquelle  $R^3$  et  $R^4$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène ou méthyle, est mis à réagir dans un solvant organique à une température comprise entre -20 °C et le point d'ébullition du solvant, préférablement entre -5 °C et 30 °C, en utilisant une base forte pour obtenir le composé de formule générale 5.

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la base forte est le bis(triméthylsilyl) amide de lithium (LiHMDS), le bis(triméthylsilyl)amide de potassium (KHMDS), le bis(triméthylsilyl)amide de sodium (NaHMDS) ou le diisopropylamide de lithium (LDA).

4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, dans lequel le solvant organique est un solvant organique aprotique.

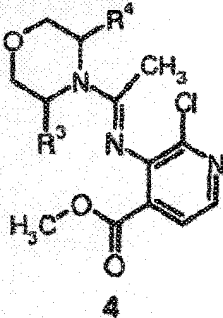
5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le solvant organique est le tétrahydrofurane ou le N,N-diméthylformamide.

6. Composé intermédiaire de formule générale 5



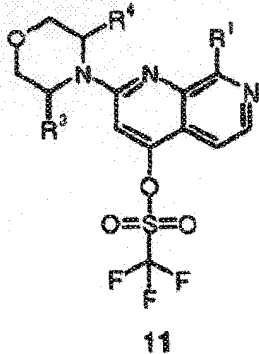
dans laquelle  $R^3$  représente H et  $R^4$  représente méthyle.

7. Composé intermédiaire de formule générale 4



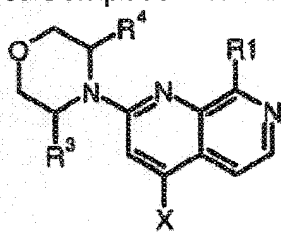
dans laquelle  $R^3$  représente H et  $R^4$  représente méthyle.

8. Composé intermédiaire de formule générale 11



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour le composé intermédiaire de formule générale 11.

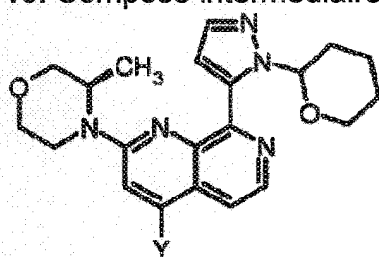
9. Composé intermédiaire de formule générale 12



12

dans laquelle  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour le composé intermédiaire de formule générale 12 et dans laquelle X représente chloro, bromo ou iodo.

10. Composé intermédiaire de formule générale 39

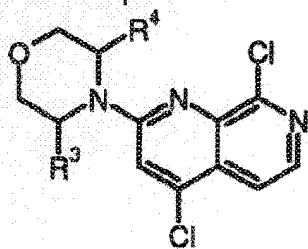


39

dans laquelle Y représente OH,  $-O-SO_2-CF_3$ , Cl, Br, I, SH ou  $-SO_2Cl$ .

11. Composé intermédiaire de formule générale 39, dans laquelle Y représente OH,  $-O-SO_2-CF_3$  ou Cl.

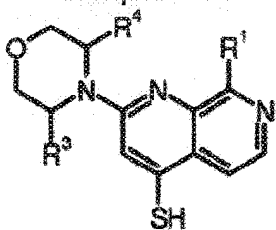
12. Composé intermédiaire de formule générale 9



9

dans laquelle  $R^3$  représente H et  $R^4$  représente méthyle.

13. Composé intermédiaire de formule générale 15

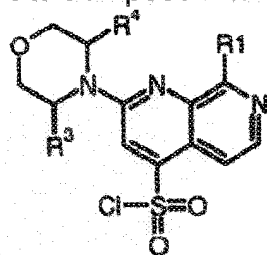


15

dans laquelle  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour le

composé intermédiaire de formule générale 15.

14. Composé intermédiaire de formule générale 16



16

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 pour le composé intermédiaire de formule générale 16.