ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 49055 B1

(43) Date de publication :
31.12.2021

(51) Cl. internationale :
A61K 31/4188; A61P 17/06; A61P 19/02; A61P 25/00; A61P 27/02; C07D 487/18; A61P 3/00; A61P 35/00; A61P 37/00; A61P 37/02; A61P 9/00; A61P 29/00

(21) N° Dépôt :
49055

(22) Date de Dépôt :
24.04.2018

(30) Données de Priorité :
25.04.2017 EP 17168027

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2018/060489 24.04.2018

(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) :
DE HARO GARCIA, Teresa ; XUAN, Mengyang ; ZHU, Zhaoning ; BROOKINGS, Daniel Christopher ; HUTCHINGS, Martin Clive ; JOHNSON, James Andrew ; FORICHER, Yann ; MACCOSS, Malcolm ; HORSLEY, Helen Tracey

(74) Mandataire :
CABINET DIANI

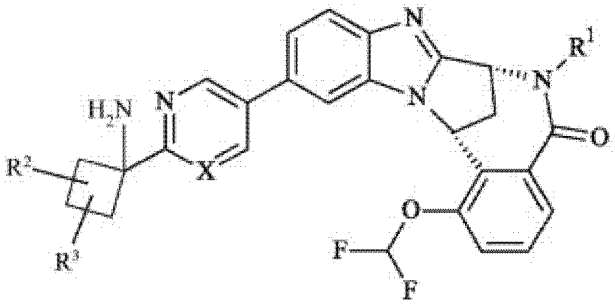
(86) N° de dépot auprès de l'organisme de validation: EP18719178.8

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'IMIDAZOLES PENTACYCLIQUES FUSIONNÉS EN TANT QUE MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DE TNF**

(57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, qui sont de puissants modulateurs de l'activité du TNFa humain, et trouvent ainsi une utilité dans le traitement et/ou la prévention de diverses affections humaines, notamment 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.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



(I)

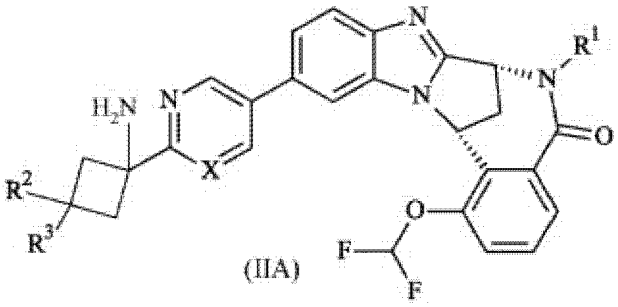
dans lequel

X représente N ou C-F ;

R^1 représente hydrogène ou méthyle ;

R^2 représente hydrogène, méthyle ou trifluorométhyle ; et R^3 représente hydrogène, cyano, hydroxy ou hydroxyméthyle.

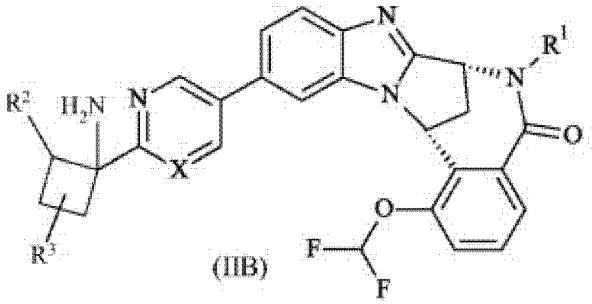
2. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (IIA), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



(IIA)

dans lequel X, R^1, R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (IIB), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



(IIB)

dans lequel X, R^1, R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Composé selon la revendication 1 choisi parmi les suivants :

cis-3-amino-3-{5-[(7*R*,14*R*)-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-5-oxo-5,6,7,14-tétrahydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-méthyl-cyclobutanecarbonitrile ;

cis-3-amino-3-{5-[(7*R*,14*R*)-1-(difluorométhoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tétrahydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-méthyl-cyclobutanecarbonitrile ;

cis-3-amino-3-{5-[(7*R*,14*R*)-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-5-oxo-5,6,7,14-tétrahydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-11-yl]-3-fluoropyridin-2-yl}-1-méthylcyclobutanecarbonitrile ;

cis-3-amino-3-{5-[(7*R*,14*R*)-1-(difluorométhoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tétrahydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-11-yl]-3-fluoropyridin-2-yl}-1-méthyl-cyclobutanecarbonitrile ;

(7*R*,14*R*)-11-{6-[(1*S*,2*R*)-1-amino-2-méthylcyclobutyl]-5-fluoropyridin-3-yl}-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-{6-[(1*R*,2*S*)-1-amino-2-méthylcyclobutyl]-5-fluoropyridin-3-yl}-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-[2-(1-aminocyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-[6-(*cis*-1-amino-3-hydroxy-3-méthylcyclobutyl)-5-fluoropyridin-3-yl]-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-[6-(*cis*-l-amino-3-hydroxy-3-méthylcyclobutyl)-5-fluoropyridin-3-yl]-l-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-{2-[*cis*-1-amino-3-(hydroxyméthyl)-3-méthylcyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-(6-[*cis*-1-amino-3-(hydroxyméthyl)-3-méthylcyclobutyl]-5-fluoropyridin-3-yl}-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-(6-[*cis*-1-amino-3-hydroxy-3 -(trifluorométhyl)cyclobutyl]-5-fluoropyridin-3-yl}-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-{2-[*cis*-1-amino-3-hydroxy-3-(trifluorométhyl)cyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difluorométhoxy)-6-méthyl-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-(6-[*cis*-1-amino-3-hydroxy-3-(trifluorométhyl)cyclobutyl]-5 -fluoropyridin-3-yl}-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-(2-{*cis*-1-amino-3-[hydroxy(dideutero)méthyl]-3-méthylcyclobutyl}-pyrimidin-5-yl)-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]-benzodiazocine-5(14*H*)-one ;

(7*R*,14*R*)-11-{2-[*cis*-1-amino-3-(hydroxyméthyl)-3-méthylcyclobutyl]pyrimidin-5-yl}-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*][2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one; et

(7*R*,14*R*)-11-(6-{*cis*-1-amino-3-[hydroxy(dideutéro)méthy]1-3-méthylcyclobutyl}-5-fluoropyridin-3-yl)-1-(difluorométhoxy)-6,7-dihydro-7,14-méthanobenzimidazo[1,2-*b*]-[2,5]benzodiazocine-5(14*H*)-one.

5. Composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation en thérapeutique.

6. Composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'un trouble inflammatoire ou auto-immun, d'un trouble neurologique ou neurodégénératif, de la douleur ou d'un trouble nociceptif, d'un trouble cardiovasculaire, d'un trouble métabolique, d'un trouble oculaire ou d'un trouble oncologique.

7. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, comprenant en outre un ingrédient pharmaceutiquement actif supplémentaire.