

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49368 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4995; A61K 31/5386; C07D 498/08; A61P 25/00; C07D 471/08; A61P 11/00**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**

- 
- (21) N° Dépôt : **49368**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2018**
- (30) Données de Priorité : **14.06.2017 EP 17176046**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/064977 07.06.2018**
- (71) Demandeur(s) :
- **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
  - **Bayer Aktiengesellschaft, Kaiser-Wilhelm-Allee 1 51373 Leverkusen (DE)**
- (72) Inventeur(s) :
- LUSTIG, Klemens ; LINDNER, Niels ; HAHN, Michael ; DELBECK, Martina ; MÜLLER, Thomas ; ALBUS, Udo ; GEHRING, Doris ; ROSENSTEIN, Björn ; COLLINS, Karl ; NICOLAI, Janine ; BECK-BROICHSITTER, Moritz**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSTLING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :18728646.3

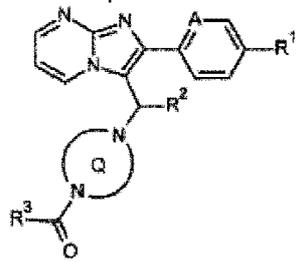
---

(54) Titre : **IMIDAZOPYRIMIDINES À SUBSTITUTION DIAZABICYCLIQUE ET LEUR UTILISATION POUR TRAITER DES MALADIES DES VOIES RESPIRATOIRES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazo[1,2-a]pyrimidine à substitution diazabicyclique, des procédés permettant de fabriquer lesdits dérivés, leur utilisation individuellement ou en combinaisons pour le traitement et/ou la prévention de maladies, ainsi que leur utilisation pour la fabrication de médicaments destinés au traitement et/ou à la prévention de maladies, en particulier destinés au traitement et/ou à la prévention de maladies des voies respiratoires, y compris de maladies des voies respiratoires liées au sommeil, telles que l'apnée obstructive et l'apnée centrale du sommeil ainsi que la ronchopathie.

## Revendications

### 1. Composé de formule (I)

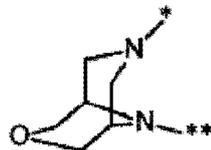


dans laquelle

le cycle Q représente un diaza-hétérobicyclic de formule



ou



où \* désigne la liaison au groupe CHR<sup>2</sup> adjacent et \*\* désigne la liaison au groupe carbonyle,

A représente CH ou N,

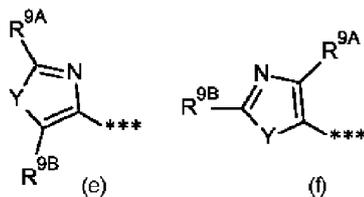
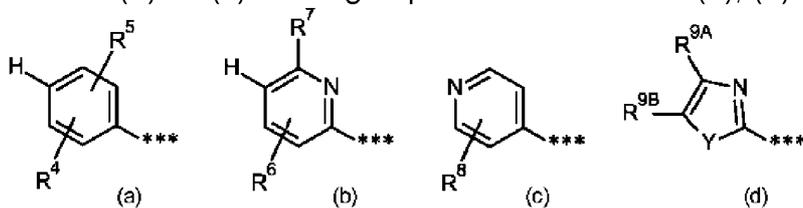
R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène, un groupe cyano, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cyclopropyle ou cyclobutyle,

le groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> pouvant être jusqu'à trois fois substitué par le fluor et les groupes cyclopropyle et cyclobutyle pouvant être jusqu'à deux fois substitués par le fluor,

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et

R<sup>3</sup> représente un groupe cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, dans lequel un groupe CH<sub>2</sub> formant le cycle peut être remplacé par -O-, ou

R<sup>3</sup> représente un groupe phényle de formule (a), un groupe pyridyle de formule (b) ou (c) ou un groupe azole de formule (d), (e) ou (f),

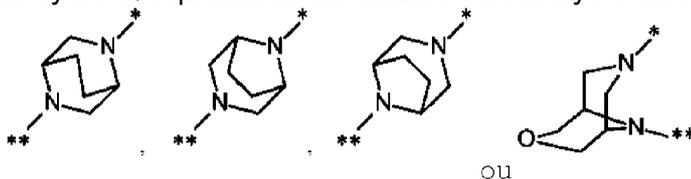


où \*\*\* désigne la liaison au groupe carbonyle adjacent et

R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome ou un groupe méthyle,

$R^5$  représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome, un groupe cyano, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pouvant être substitués chacun jusqu'à trois fois par le fluor,  $R^6$  représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome ou un groupe méthyle,  
 $R^7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cyclobutyloxy, oxétan-3-yloxy, tétrahydrofuran-3-yloxy, tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy, monoalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-amino, dialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-amino ou alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-sulfanyle, le groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pouvant être jusqu'à trois fois substitué par le fluor,  
 $R^8$  représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 $R^{9A}$  et  $R^{9B}$  sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cyclopropyle ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pouvant être substitués chacun jusqu'à trois fois par le fluor, et  
 Y représente O ou S,  
 ou  
 $R^3$  représente un groupe -OR<sup>10</sup> ou -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, où  $R^{10}$  représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> ou [cycloalkyl(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)]méthyle,  
 $R^{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 et  
 $R^{12}$  représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, phényle ou benzyle,  
 le groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pouvant être jusqu'à trois fois substitué par le fluor et  
 et  
 le groupe phényle ainsi que le groupe phényle dans le radical benzyle pouvant être jusqu'à trois fois substitués, de façon identique ou différente, par un radical choisi dans la série constituée par fluoro, chloro, méthyl, éthyle, trifluorméthyle, méthoxy, éthoxy, trifluorométhoxy et (trifluorométhyl)sulfanyle,  
 ou  
 $R^{11}$  et  $R^{12}$  sont liés l'un à l'autre et forment conjointement avec l'atome d'azote, auquel ils sont liés, un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou thiomorpholine,  
 ainsi que ses sels, produits de solvatation et produits de solvatation des sels.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel le cycle Q représente un diaza-hétérobicyclic de formule



où \* désigne la liaison au groupe CHR<sup>2</sup> adjacent et \*\* désigne la liaison au groupe carbonyle,  
 A représente CH,  
 $R^1$  représente un atome de fluor, chlore, brome, un groupe méthyle, isopropyle, *tert.*-butyle, cyclopropyle ou cyclobutyle,

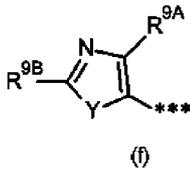
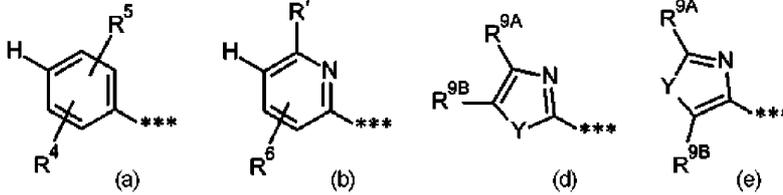
$R^2$  représente un atome d'hydrogène,

et

$R^3$  représente un groupe cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle

ou

$R^3$  représente un groupe phényle de formule (a), un groupe pyridyle de formule (b) ou un groupe azole de formule (d), (e) ou (f),



où \*\*\* désigne la liaison au groupe carbonyle adjacent et

$R^4$  représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore,  $R^5$  représente un atome de fluor, de chlore, un groupe cyano, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou trifluorométhoxy,

$R^6$  représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome ou un groupe méthyle,

$R^7$  représente un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cyclobutyloxy ou alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-sulfanyle, le groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pouvant être jusqu'à trois fois substitué par le fluor,

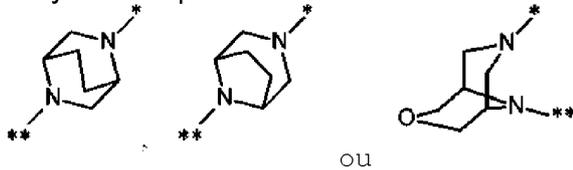
$R^{9A}$  et  $R^{9B}$  sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou cyclopropyle,

le groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pouvant être jusqu'à trois fois substitué par le fluor, et

Y représente O ou S,

ainsi que ses sels, produits de solvatation et produits de solvatation des sels.

**3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le cycle Q représente un diaza-hétérobicyclic de formule**



où \* désigne la liaison au groupe CHR<sup>2</sup> adjacent et \*\* désigne la liaison au groupe carbonyle,

A représente CH,

$R^1$  représente un atome de chlore, de brome, un groupe isopropyle ou cyclopropyle,

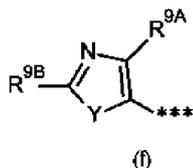
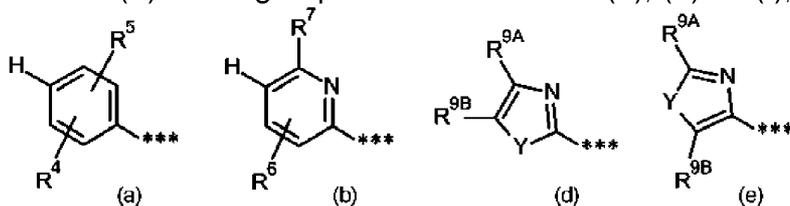
$R^2$  représente un atome d'hydrogène,

et

R<sup>3</sup> représente un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle

ou

R<sup>3</sup> représente un groupe phényle de formule (a), un groupe pyridyle de formule (b) ou un groupe azole de formule (d), (e) ou (f),



où \*\*\* désigne la liaison au groupe carbonyle adjacent et

R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore, R<sup>5</sup> représente un atome de fluor, de chlore, un groupe méthyle, isopropyle, méthoxy ou éthoxy, R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, de fluor, chlore, brome ou un groupe méthyle,

R<sup>7</sup> représente un groupe méthoxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, isopropoxy, cyclobutyloxy ou méthylsulfanyl,

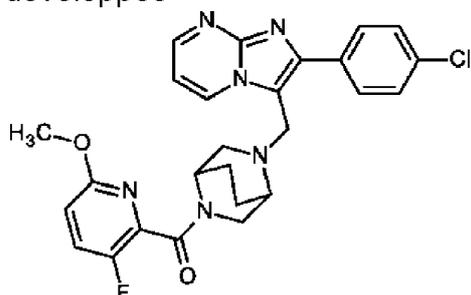
R<sup>9A</sup> et R<sup>9B</sup> sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, trifluorométhyle, éthyle, isopropyle ou cyclopropyle

et

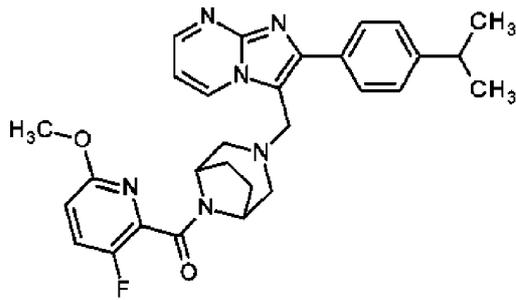
Y représente O ou S,

ainsi que ses sels, produits de solvatation et produits de solvatation des sels.

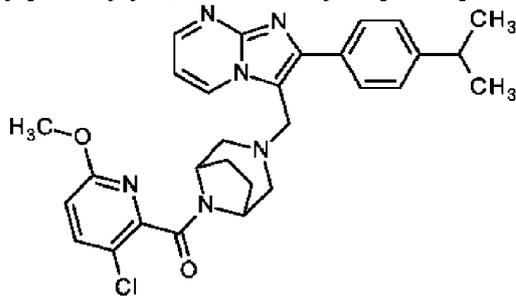
**4.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, ayant le nom systématique (5{[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]méthyl}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]-oct-2-yl)(3-fluoro-6-méthoxy-pyridin-2-yl)méthanone (énantiomère 2) et la formule développée



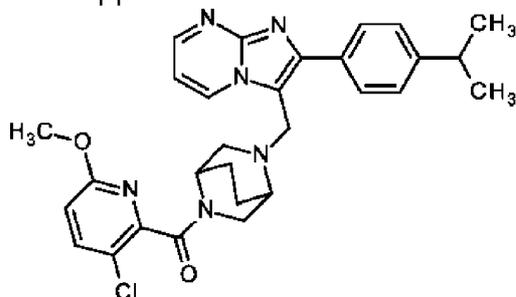
**5.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, ayant le nom systématique (3-fluoro-6-méthoxy-pyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphényl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]méthyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)méthanone et la formule développée



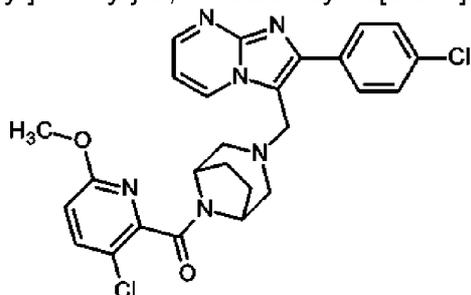
**6.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, ayant le nom systématique ((3-chloro-6-méthoxypyridin-2-yl)(3-{[2-(4-isopropylphényl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]méthyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)méthanone et la formule développée



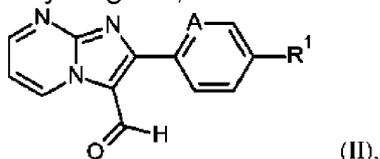
**7.** composé de formule (I) selon la revendication 1, ayant le nom systématique (3-chloro-6-méthoxypyridin-2-yl)(5-([2-(4-isopropylphényl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]méthyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl)méthanone (énantiomère 2) et la formule développée



**8.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, ayant le nom systématique (3-chloro-6-méthoxypyridin-2-yl)(3-([2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]méthyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)méthanone et la formule développée

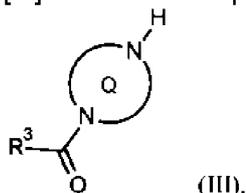


9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), telle que définie dans les revendications 1 à 3, dans laquelle le radical R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, **caractérisé en ce qu'**on fait réagir un composé de formule (II)



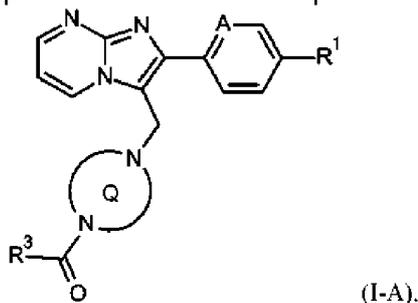
dans laquelle A et R<sup>1</sup> ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 3, en présence d'un réducteur approprié, soit

[A] avec un composé de formule (III)



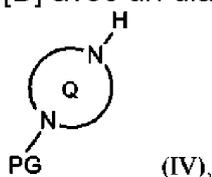
dans laquelle R<sup>3</sup> et le cycle Q ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 3,

pour aboutir à un composé de formule (I-A)



dans laquelle A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut ou

[B] avec un diaza-hétérobicyclic protégé de formule (IV)

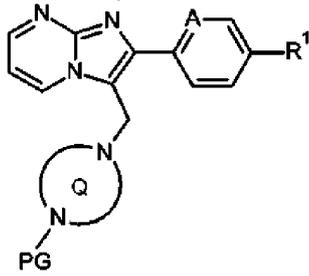


dans laquelle le cycle Q a la signification indiquée dans les revendications 1 à 3

et

PG représente un groupe protecteur de fonction amino approprié, comme par exemple le groupe tert.-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou (9H-fluorén-9-ylméthoxy)carbonyle,

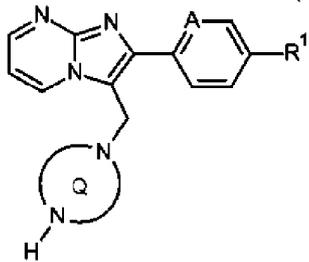
d'abord pour aboutir à un composé de formule (V)



(V),

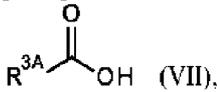
dans laquelle A, PG, R<sup>1</sup> et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut,

ensuite on élimine le groupe protecteur PG et on fait alors réagir le composé résultant de formule (VI)



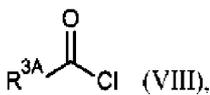
(VI),

dans laquelle A, R<sup>1</sup> et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut, en fonction de la signification spécifique du radical R<sup>3</sup> [B-1] avec un acide carboxylique de formule (VII)

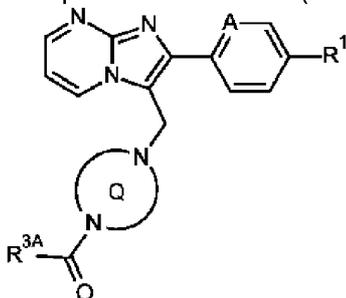


dans laquelle

R<sup>3A</sup> représente un groupe cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, dans lequel un groupe CH<sub>2</sub> formant le cycle peut être remplacé par -O-, ou représente un groupe phényle de formule (a), un groupe pyridyle de formule (b) ou (c) ou un groupe azole de formule (d), (e) ou (f), comme décrit dans les revendications 1 à 3, sous activation de la fonction acide carboxylique dans (VII) ou avec le chlorure d'acide correspondant de formule (VIII)



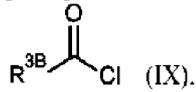
dans laquelle R<sup>3A</sup> a la signification indiquée plus haut, pour aboutir à un composé de formule (I-B)



(I-B).

dans laquelle A, R<sup>1</sup>, R<sup>3A</sup> et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut,  
ou

[B-2] avec un chloroformiate ou chlorure de carbamoyle de formule (IX)



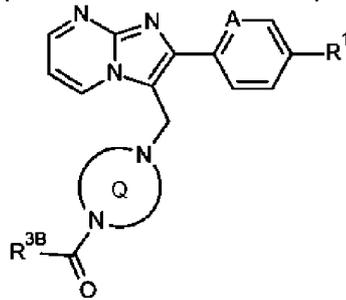
dans laquelle

$\text{R}^{3\text{B}}$  représente le groupe  $-\text{OR}^{10}$  ou  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , où  $\text{R}^{10}$  et  $\text{R}^{12}$  ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 3

et

$\text{R}^{11\text{A}}$  a la signification de  $\text{R}^{11}$  indiquée dans les revendications 1 à 3, mais est différent d'un atome d'hydrogène,

pour aboutir à un composé de formule (I-C)



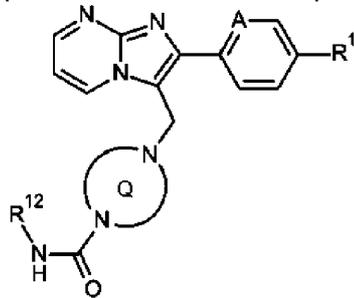
dans laquelle A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$  et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut

ou

[B-3] avec un isocyanate de formule (X)



dans laquelle  $\text{R}^{12}$  a la signification indiquée dans les revendications 1 à 3, pour aboutir à un composé de formule (I-D)



dans laquelle A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{12}$  et le cycle Q ont les significations indiquées plus haut,

et éventuellement on fractionne les composés de formules (I-A), (I-B), (I-C) ou (I-D) ainsi obtenus en leurs énantiomères et/ou diastéréoisomères et/ou éventuellement on les convertit, à l'aide des (i) solvants et/ou (ii) acides correspondants, en leurs produits de solvation, sels et/ou produits de solvation des sels.

**10.** Composé, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, destiné au traitement et/ou à la prévention de maladies.

**11.** Composé, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, destiné à l'utilisation dans un procédé pour le traitement et/ou la prévention de troubles respiratoires, de troubles respiratoires liés au sommeil, d'apnées obstructives du

sommeil, d'apnées centrales du sommeil, de ronflements, de troubles du rythme cardiaque, d'arythmies, de maladies neurodégénératives, maladies neuro-inflammatoires et maladies neuro-immunologiques.

**12.** Utilisation d'un composé, tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention de troubles respiratoires, de troubles respiratoires liés au sommeil, d'apnées obstructives du sommeil, d'apnées centrales du sommeil, de ronflements, de troubles du rythme cardiaque, d'arythmies, de maladies neurodégénératives, maladies neuro-inflammatoires et maladies neuro-immunologiques.

**13.** Médicament contenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, en association avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement appropriés.

**14.** Médicament contenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, en association avec un ou plusieurs autres principes actifs choisis dans le groupe constitué par les stimulants respiratoires, les composés psychostimulants, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les noradrénergiques, serotoninergiques et antidépresseurs tricycliques, les stimulants de la sGC, les antagonistes des récepteurs de minéralocorticoïdes, les agents à action anti-inflammatoire, les agents à action immunomodulatrice, les agents à action immunosuppressive et les agents à action cytotoxique.

**15.** Médicament selon la revendication 13 ou 14, destiné au traitement et/ou à la prévention de troubles respiratoires, de troubles respiratoires liés au sommeil, d'apnées obstructives du sommeil, d'apnées centrales du sommeil, de ronflements, de troubles du rythme cardiaque, d'arythmies, de maladies neurodégénératives, maladies neuro-inflammatoires et maladies neuro-immunologiques.