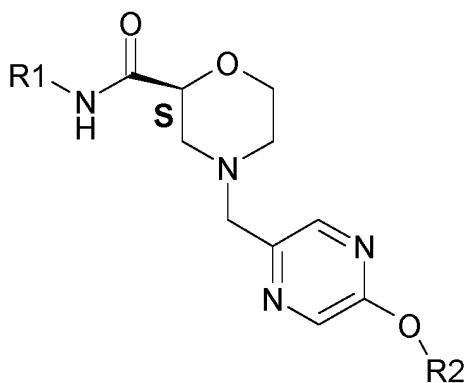


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53898 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; C07D 405/10; A61P 25/24**
- (43) Date de publication : **31.03.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **53898**
- (22) Date de Dépôt : **16.10.2019**
- (30) Données de Priorité : **17.10.2018 EP 18200943**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/078027 16.10.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **GIOVANNINI, Riccardo ; DORNER-CIOSSEK, Cornelia ; WIEDENMAYER, Dieter ; CECL, Angelo ; PFAU, Roland**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19786343.4**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 4-PYRAZIN-2-YLMÉTHYL-MORPHOLINE ET LEUR UTILISATION COMME MÉDICAMENT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles 4-pyrazin-2-ylméthyl-morpholines de formule générale A, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en thérapie, en particulier dans le traitement ou la prévention d'états associés à des propriétés de modulation allostérique négative de NR2B.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule **A**

**A**

5 dans laquelle

R¹ représente un méthyle, un éthyle, un propyle, un *iso*-propyle, un cyclopropyle, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, un cyclobutyle ;

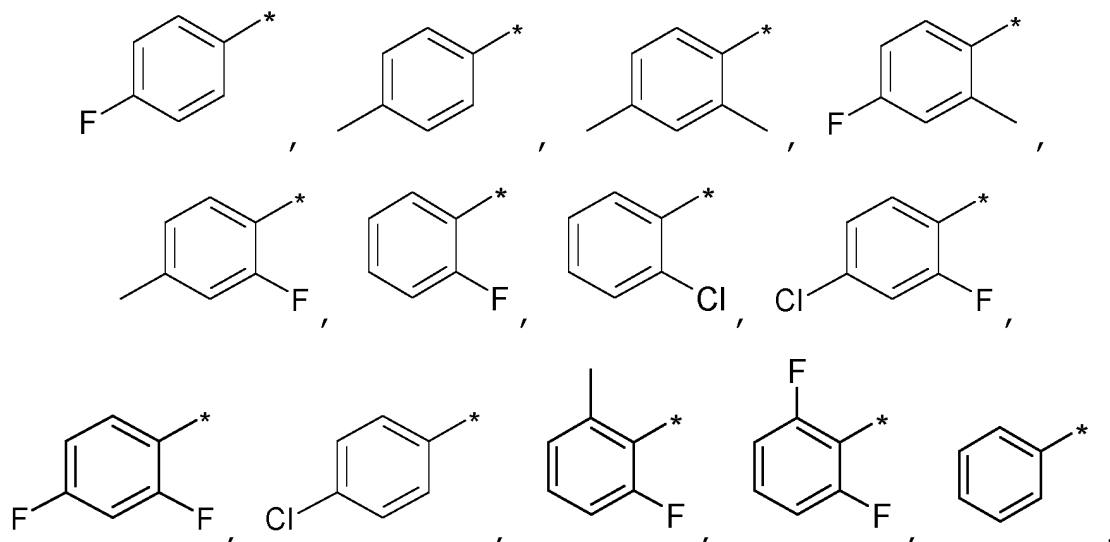
10 **R²** représente un phényle qui est facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants sélectionnés dans le groupe consistant en un fluoro, un chloro, un méthyle, un éthyle, un cyclopropyle.

15 2. Composé selon la revendication 1, dans lequel

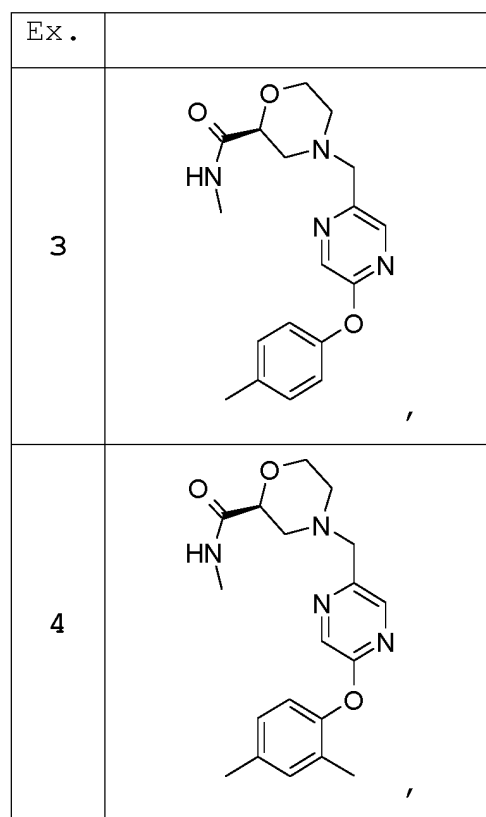
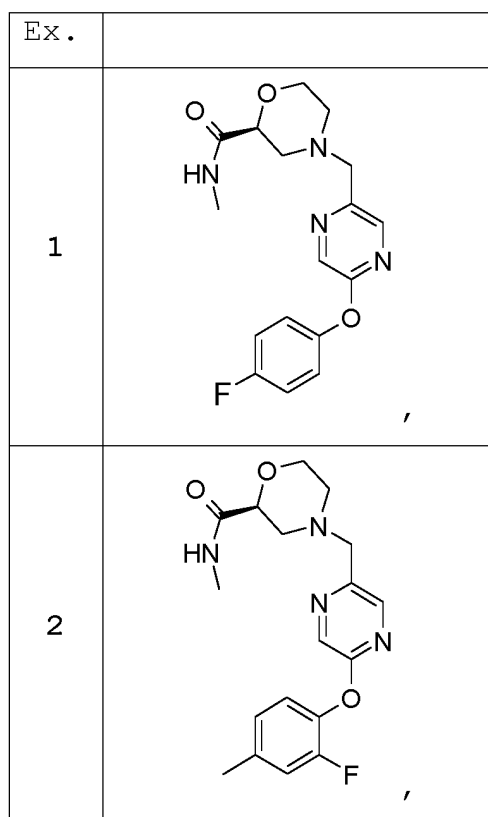
R¹ représente un méthyle, un éthyle ;

R² représente

EP 19786343.4



- 5 3. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, à savoir un composé sélectionné dans le groupe consistant en



EP 19786343.4

Ex.	
5	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3Cl</chem>
6	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3F</chem>
7	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)Cl</chem>
8	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3C</chem>

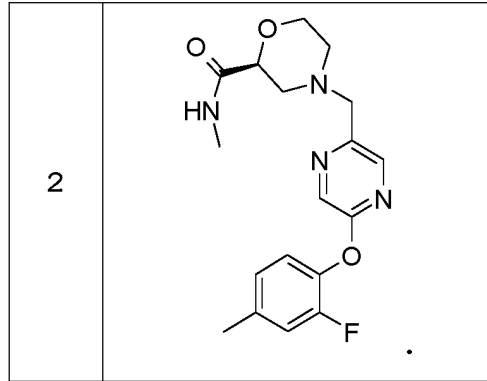
Ex.	
9	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3</chem>
18	 <chem>CNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)Cl</chem>
30	 <chem>CCNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3F</chem>
31	 <chem>CCNC(=O)[C@H]1OCCN(C1)CNC2=NC=CC=C2OC3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3C</chem>

EP 19786343.4

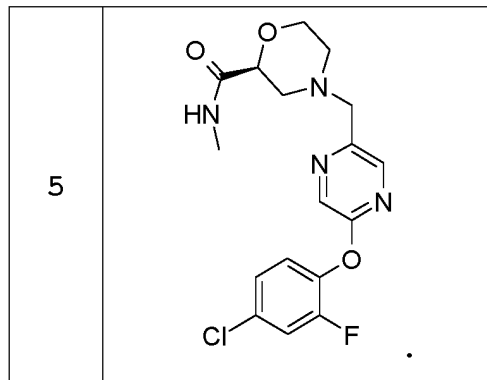
Ex.	
33	 ,
34	 ,

Ex.	
35	 ,
36	 .

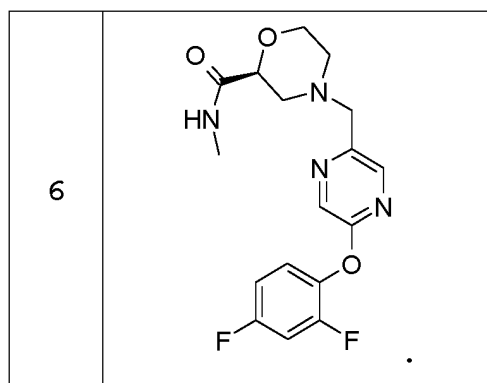
4. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



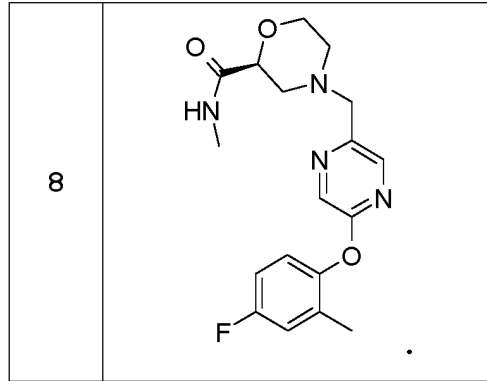
5. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



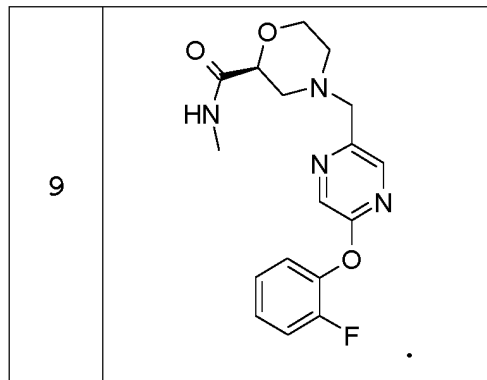
6. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



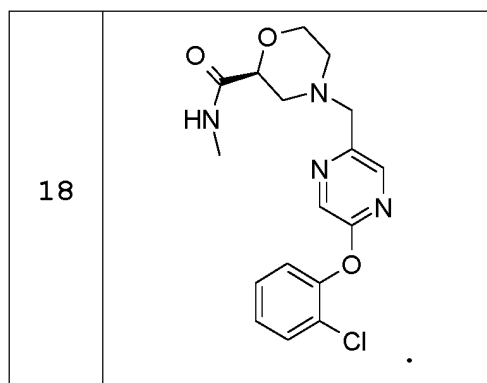
7. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



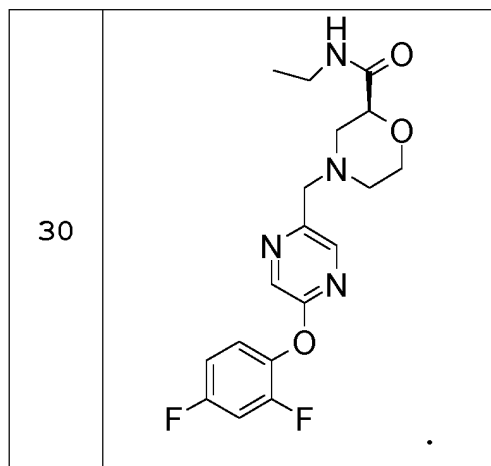
8. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



9. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :

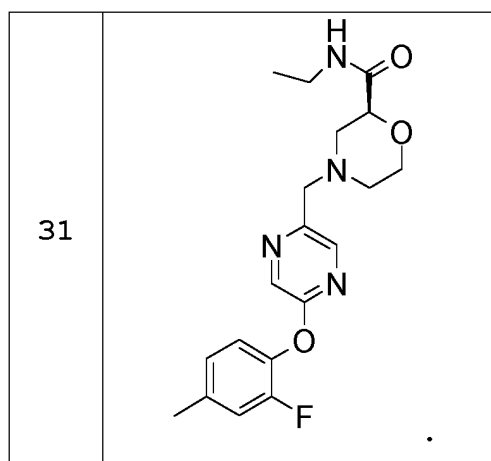


10. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :

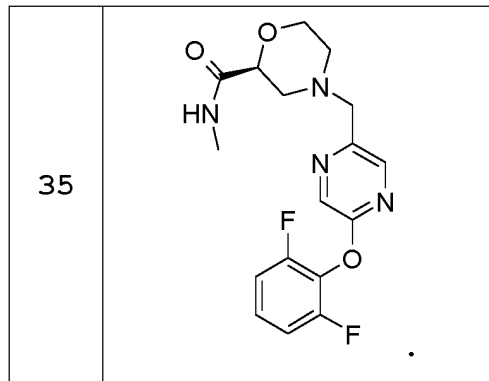


11. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :

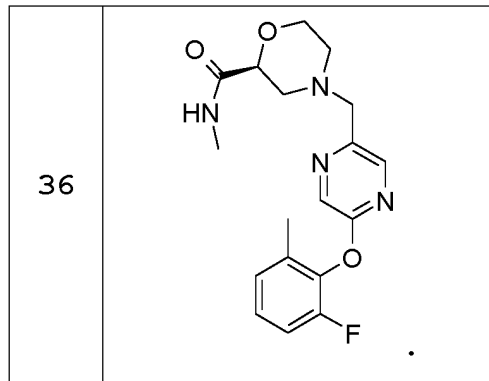
5



12. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



13. Énantiomère (*S*) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ayant la structure :



- 5 14. Sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour son utilisation comme
- 10 médicament.
16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'un trouble
- 15 bipolaire I sous forme dépressive, hypomaniaque, maniaque et mixte ; d'un trouble bipolaire II ; des troubles dépressifs ; d'un trouble dépressif

- majeur avec ou sans détresse anxieuse,
caractéristiques mixtes, caractéristiques
mélancoliques, caractéristiques atypiques,
caractéristiques psychotiques en accord avec
5 l'humeur, caractéristiques psychotiques non en
accord avec l'humeur, catatonie concomitantes.
17. Composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 14 pour son utilisation dans le
10 traitement et/ou la prévention d'un épisode
dépressif unique ou d'un trouble dépressif majeur
récurrent, d'un trouble dépressif mineur, d'un
trouble dépressif avec apparition postpartum, des
troubles dépressifs avec symptômes psychotiques.
15
18. Composé pour son utilisation selon l'une
quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé
en ce que le composé est administré en plus d'un
traitement avec un autre médicament
20 antidépresseur.
19. Composé pour son utilisation selon l'une
quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé
en ce que le composé est administré en plus d'une
25 thérapie comportementale.
20. Composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 14 pour son utilisation dans le
traitement d'une douleur aiguë et chronique qui
30 est associée à une neuropathie, à des processus
physiologiques et à des troubles physiques, à une

maladie du système musculosquelettique et à des troubles du tissu conjonctif, d'un nerf, d'une racine nerveuse et du plexus.

- 5 21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour son utilisation dans le traitement d'une neuropathie diabétique, d'une polyneuropathie, d'une lombalgie, d'une douleur articulaire, d'un rhumatisme, d'une myalgie, du syndrome du membre fantôme avec douleur, du syndrome du canal carpien.
- 10
22. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 en mélange avec un adjuvant, un diluant et/ou un support pharmaceutiquement acceptables.
- 15