

(12) BREVET D'INVENTION

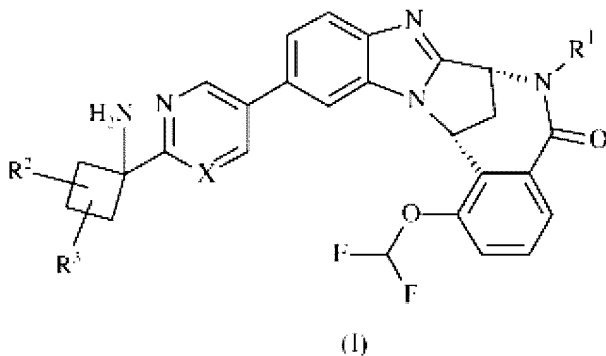
- (11) N° de publication : **MA 57699 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61P 19/02; A61P 25/00;
A61P 27/02; A61P 29/00;
C07D 487/18; A61P 35/00;
A61P 37/00; A61P 37/02;
A61P 9/00; A61P 3/00**

-
- (21) N° Dépôt :
57699
- (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 24.08.2018
- (71) Demandeur(s) :
• **SANOFI, 46 avenue de la Grande Armée 75017 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 dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21189378.9

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'IMIDAZOLES PENTACYCLIQUES CONDENSÉS EN TANT QUE
MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DE TNF**
- (57) Abrégé : Un composé de formule (I) tel que défini dans la présente, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, étant de puissants modulateurs de l'activité du TNFa humain, présente par conséquent un bénéfice dans le traitement et/ou la prévention de diverses affections humaines, notamment des troubles auto-immuns et inflammatoires ; troubles neurologiques et neurodégénératifs ; douleurs et troubles nociceptifs ; troubles cardiovasculaires; Troubles métaboliques; troubles oculaires; et les troubles oncologiques.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



dans lequel

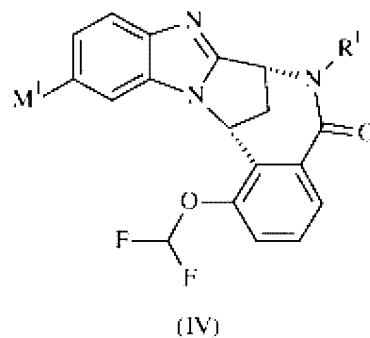
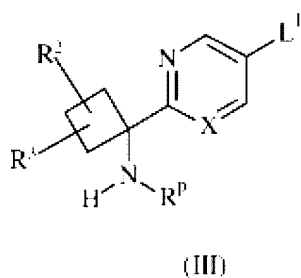
X représente N ou CF ;

R¹ représente hydrogène ou méthyle ;

R² représente hydrogène, méthyle ou trifluorométhyle ; et

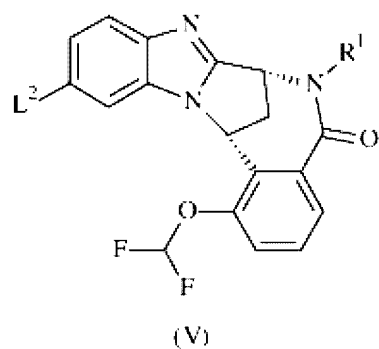
R³ représente hydrogène, cyano, hydroxy ou hydroxyméthyle,

comprenant la réaction d'un composé de formule (III) avec un composé de formule (IV) :



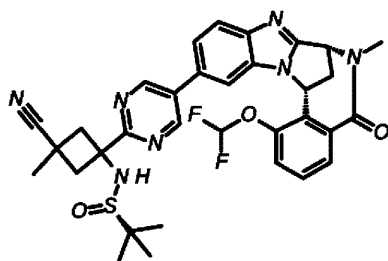
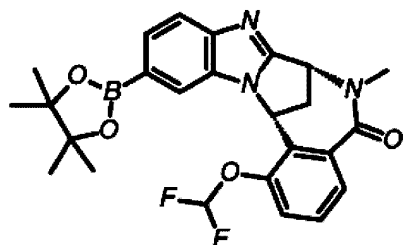
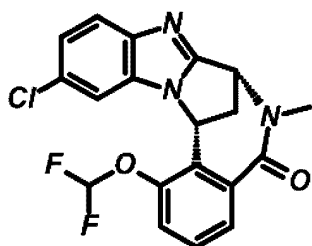
dans lequel X, R¹, R² et R³ sont tels que définis ci-dessus, L¹ représente un groupe partant, M¹ représente un fragment acide boronique -B(OH)₂ ou un ester cyclique de celui-ci formé avec un diol organique, et R^P représente un groupe N-protecteur ; en présence d'un catalyseur de métal de transition ; suivie, si nécessaire, par l'élimination du groupe N-protecteur R^P.

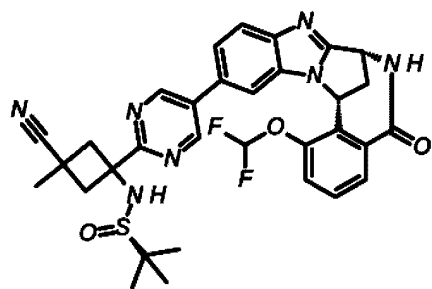
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le groupe partant L^1 est un atome d'halogène.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le groupe partant L^1 est bromo.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le groupe N-protecteur R^P représente *tert*-butoxycarbonyle ou *tert*-butylsulfinyle.
5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le groupe N-protecteur R^P est éliminé par traitement avec un acide.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le catalyseur de métal de transition est tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), ou [1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocène]dichloropalladium(II), ou chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényl)[2-(2'-amino-1,1'-biphényl)]palladium(II).
7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le catalyseur de métal de transition est utilisé conjointement avec 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle ou tricyclohexylphosphonium tétrafluoroborate.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la réaction entre le composé de formule (III) et le composé de formule (IV) est effectuée en présence de phosphate de potassium ou de carbonate de potassium.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel M^1 représente un ester cyclique du fragment $-B(OH)_2$ formé avec du pinacol et le composé de formule (IV) est préparé en faisant réagir du bis-(pinacolato)dibore avec un composé de formule (V) :



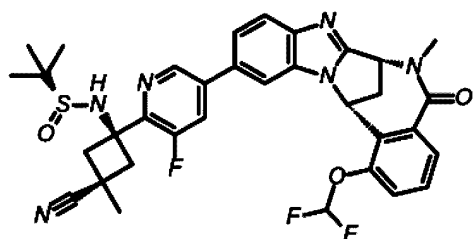
dans lequel L^2 représente un groupe partant approprié ; en présence d'un catalyseur de métal de transition.

10. Composé qui est choisi parmi les suivants :

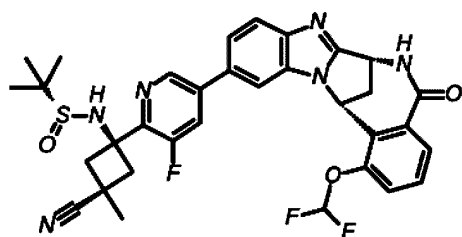




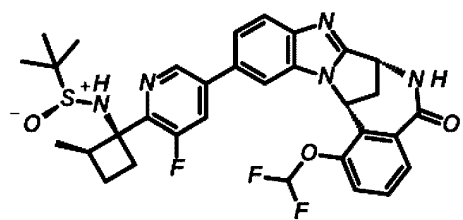
intermédiaire 6 ;



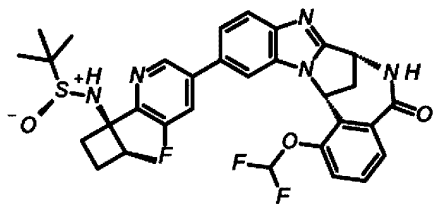
intermédiaire 8 ;



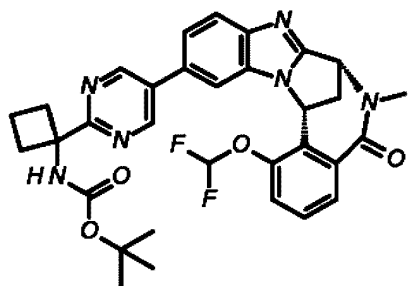
intermédiaire 9 ;



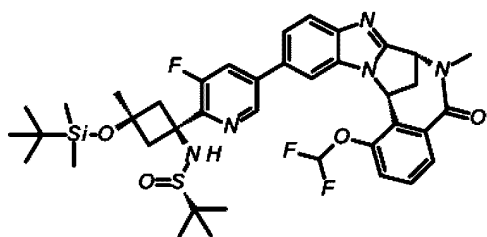
ou



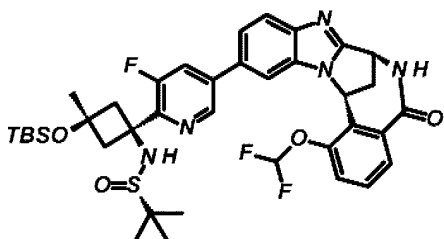
intermédiaire 12 ;



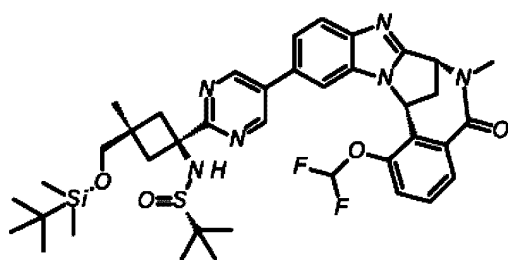
intermédiaire 17 ;



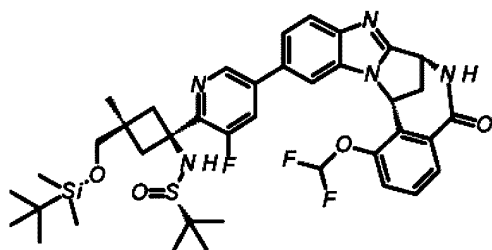
intermédiaire 24 ;



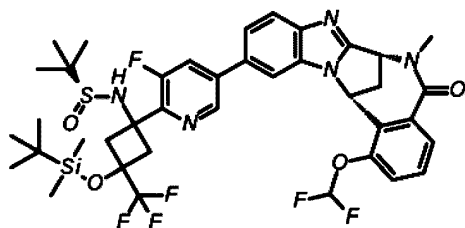
intermédiaire 25 ;



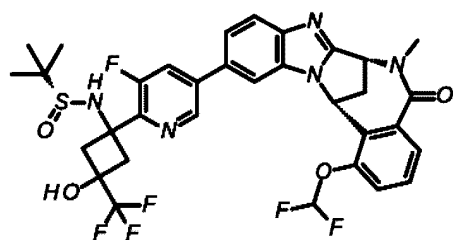
intermédiaire 33 ;



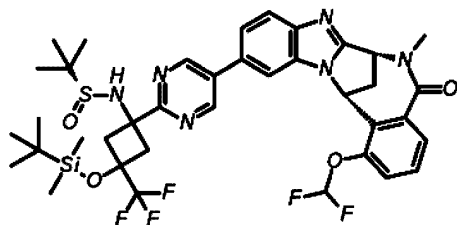
intermédiaire 35 ;



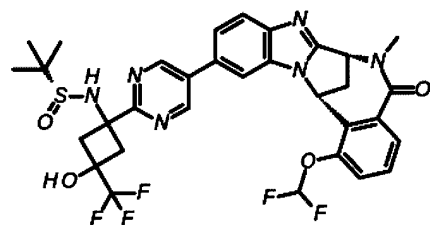
intermédiaire 42 ;



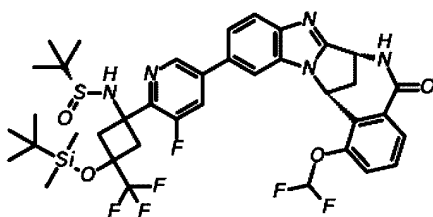
intermédiaire 43 ;



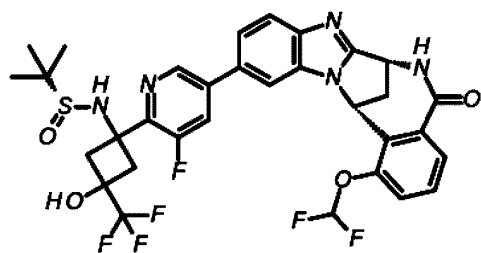
intermédiaire 45 ;



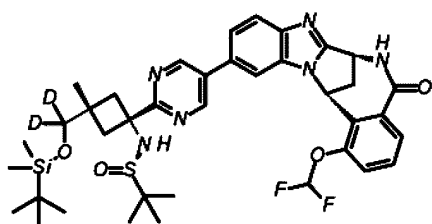
intermédiaire 46 ;



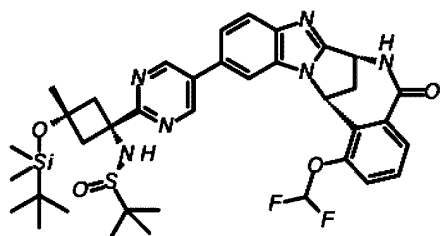
intermédiaire 47 ;



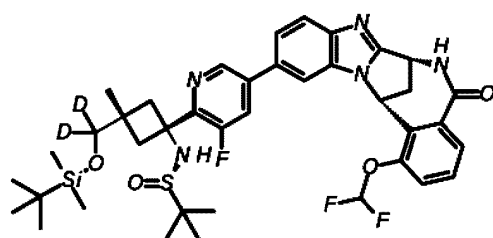
intermédiaire 48 ;



intermédiaire 56 ;

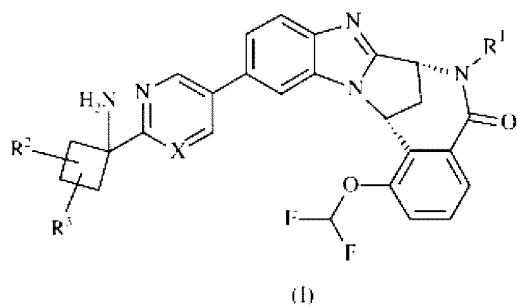


intermédiaire 57 ;



intermédiaire 59.

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



dans lequel

X représente N ou CF ;

R¹ représente hydrogène ou méthyle ;

R² représente hydrogène, méthyle ou trifluorométhyle ; et

R³ représente hydrogène, cyano, hydroxy ou hydroxyméthyle,

pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'un trouble inflammatoire ou auto-immun sélectionné dans le groupe constitué de psoriasis, spondylarthrite ankylosante, d'arthropathie psoriasique, polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique, spondyloarthrite axiale, d'hydrosadénite suppurativa, maladie intestinale inflammatoire, maladie de Behçet, sclérodermie, sclérose systémique, sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, néphrite lupique, troubles fibrosants et néphropathie diabétique ; d'un trouble neurologique ou neurodégénératif choisi dans le groupe constitué de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et d'une lésion de la moelle épinière ; d'un trouble cardiovasculaire choisi dans le groupe constitué de l'hypertrophie cardiaque et de l'infarctus du myocarde ; d'un trouble métabolique choisi dans le groupe constitué du diabète et du syndrome métabolique ; d'un trouble oculaire qui est la rétinopathie ; ou d'un trouble oncologique choisi dans le groupe constitué de malignité hématologique et de malignité non hématologique (y compris le cancer à tumeur solide, sarcome, méningiome, glioblastome multiforme, neuroblastome, mélanome, carcinome gastrique et carcinome à cellules rénales).

12. Composé selon la revendication 11 destiné à être utilisé dans le traitement et/ou la prévention d'une maladie intestinale inflammatoire choisie parmi la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la colite indéterminée et la pochite.

13. Composé selon la revendication 11 destiné à être utilisé dans le traitement et/ou la prévention d'un trouble fibrosant choisi parmi la fibrose hépatique et pulmonaire.

14. Composé selon la revendication 11 destiné à être utilisé dans le traitement et/ou la prévention du diabète sucré insulino-dépendant, du diabète juvénile, de la rétinopathie diabétique, de la rétinopathie proliférative, de la rétinopathie non proliférative et de la rétinopathie du prématuré.

15. Composé selon la revendication 11 destiné à être utilisé dans le traitement et/ou la prévention d'une hémopathie maligne choisie parmi la leucémie et le lymphome, ou d'une hémopathie maligne choisie parmi le cancer à tumeur solide, le sarcome, le méningiome, le glioblastome multiforme, le neuroblastome, le mélanome, le carcinome gastrique et le carcinome à cellules rénales.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, dans lequel le composé est 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]benzodiazocin-11-yl]pyrimidin-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]benzodiazocin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-1-méthylcyclobutanecarbonitrile;

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]benzodiazocin-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]benzodiazocin-11-yl]-3-fluoropyridin-2-yl}-1-méthylcyclobutanecarbonitrile;

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

(7R,14R)-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;

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

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

(7R,14R)-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;

(7R,14R)-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;

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

(7R,14R)-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;

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

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

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