



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2010/07/01
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2011/01/06
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2017/08/22
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2011/12/29
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2010/051373
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2011/001112
(30) Priorités/Priorities: 2009/07/02 (FR0903236);
2009/09/10 (US61/241,097); 2009/10/09 (FR0957067)

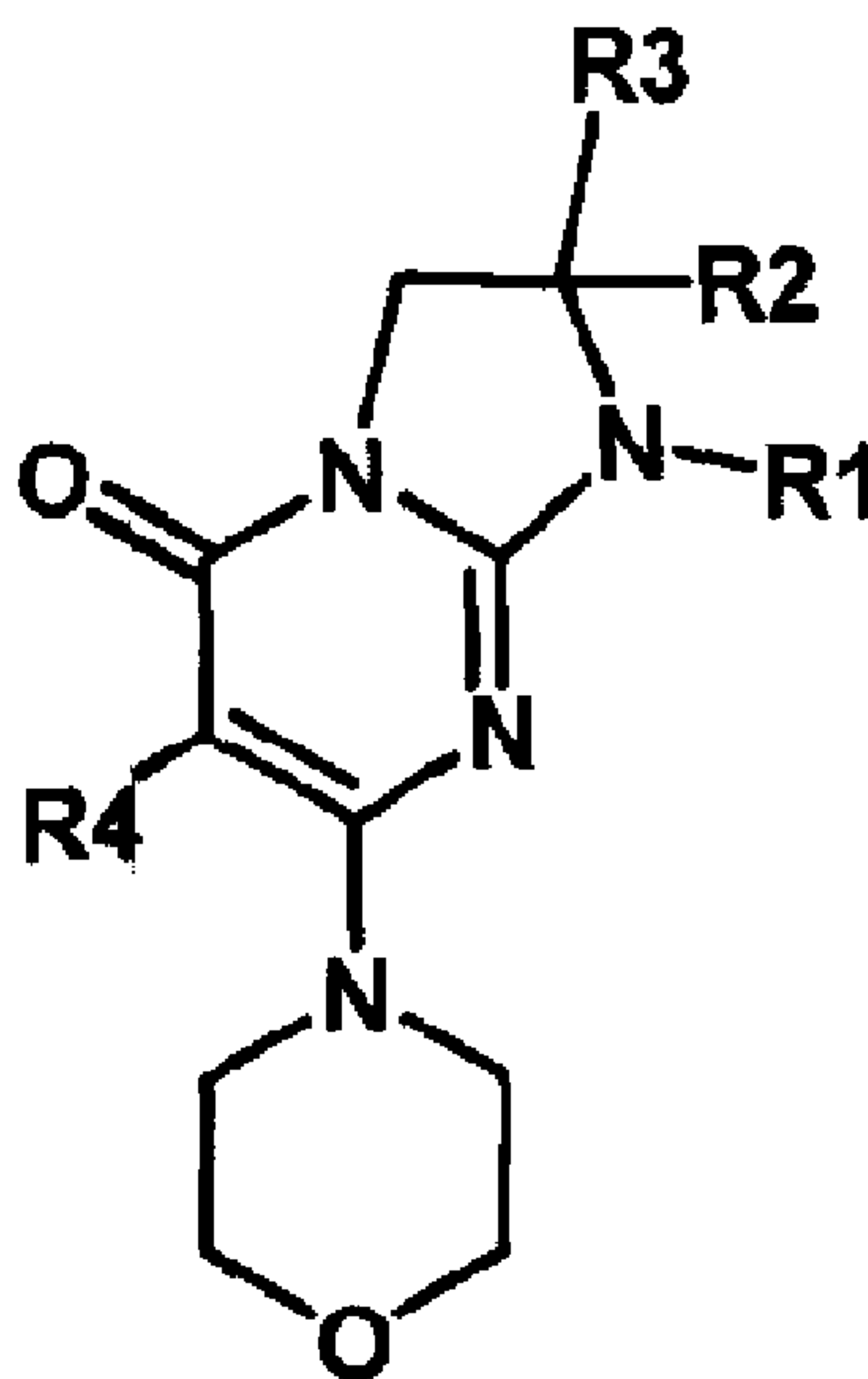
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 487/04* (2006.01),
A61K 31/519 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
BROLLO, MAURICE, FR;
CLAUSS, ANNIE, FR;
EL AHMAD, YOUSSEF, FR;
FILOCHE-ROMME, BRUNO, FR;
HALLEY, FRANK, FR;
KARLSSON, KARL ANDREAS, FR;
MARCINIAK, GILBERT, FR;

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO{1,2-a}PYRIMIDIN-5-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE
(54) Title: NOVEL 2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO(1,2-a)PYRIMIDIN-5-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) dans laquelle R1 représente L-aryle ou -L-hétéroaryle éventuellement substitués, tel que L représente: alkyle ou CO ou L'-X avec L' représente alkyle et X représente O ou S; R₂ représente H ou alkyle;



(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued):** RONAN, BAPTISTE, FR; SCHIO, LAURENT, FR; VIVET, BERTRAND, FR; VIVIANI, FABRICE, FR; ZIMMERMANN, ANDRE, FR

(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued):**

R_3 représente alkyle éventuellement substitué par Hal; R_4 représente Hou Hal; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/001112 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/051373

(22) Date de dépôt international :
1 juillet 2010 (01.07.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0903236 2 juillet 2009 (02.07.2009) FR
61/241,097 10 septembre 2009 (10.09.2009) US
0957067 9 octobre 2009 (09.10.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BROLLO, Maurice** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CLAUSS, Annie** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **EL AHMAD, Youssef** [FR/FR]; c/o Sanofi-

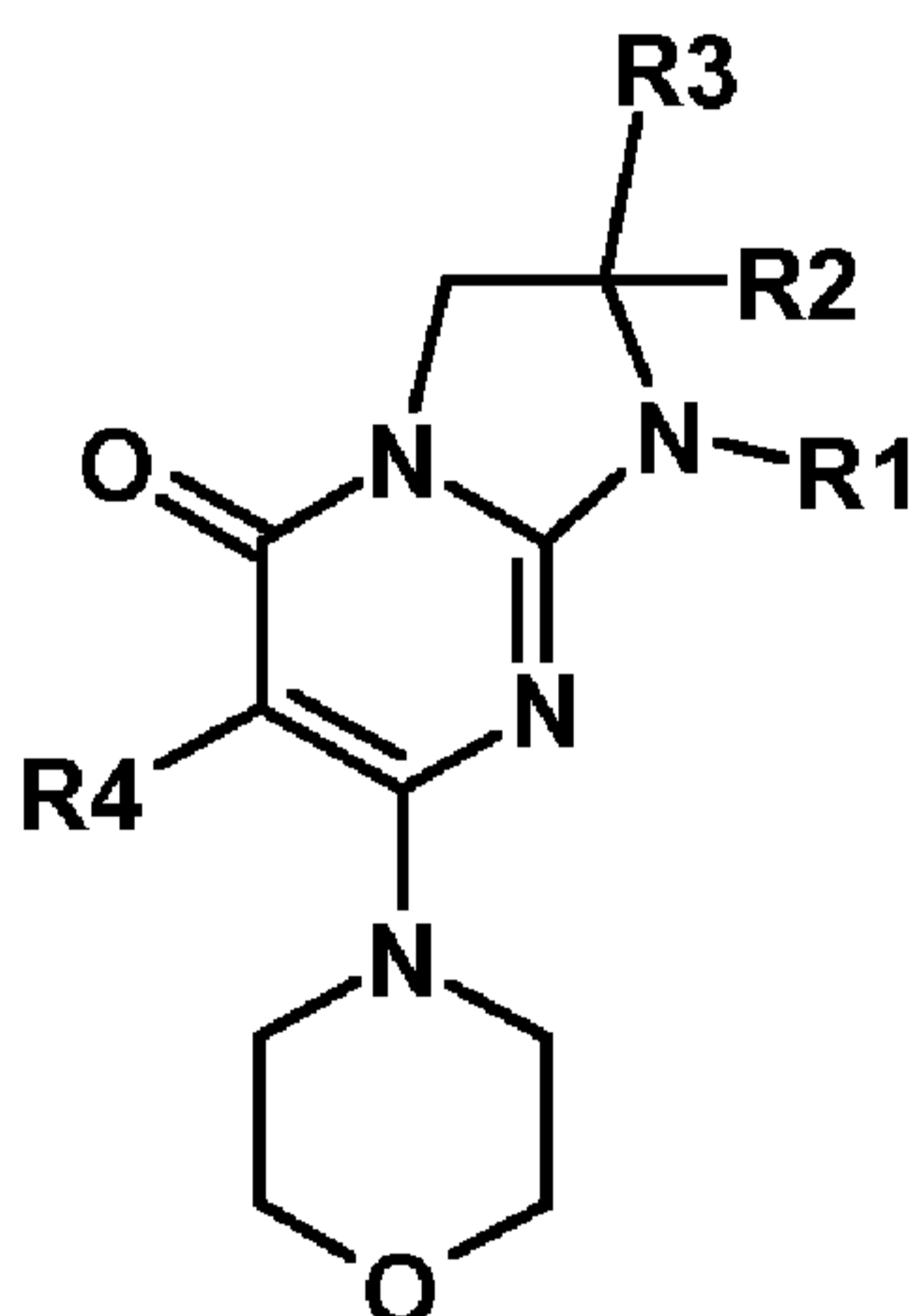
Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **FILOCHE-ROMME, Bruno** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **HALLEY, Frank** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **KARLSSON, Karl Andreas** [SE/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MARCINIAK, Gilbert** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RONAN, Baptiste** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **SCHIO, Laurent** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VIVET, Bertrand** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VIVIANI, Fabrice** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ZIMMERMANN, André** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOIN-MULLER, Alessandra**; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL 2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO(1,2-A)PYRIMIDIN-5-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO{1,2-a}PYRIMIDIN-5-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to the novel materials of formula (I), where R₁ is an optionally substituted L-aryl or L-heteroaryl, such that L is: an alkyl or CO, or L-X, with L being an alkyl and X being O or S; R₂ is H or an alkyl; R₃ is an alkyl optionally substituted by Hal; and R₄ is H or Hal, wherein said materials are in any isomeric form and the salts thereof, to be used as drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) dans laquelle R₁ représente L-aryle ou -L-hétéroaryle éventuellement substitués, tel que L représente:alkyle ou CO ou L'-X avec L' représente alkyle et X représente O ou S; R₂ représente H ou alkyle; R₃ représente alkyle éventuellement substitué par Hal; R₄ représente H ou Hal; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.



WO 2011/001112 A1

WO 2011/001112 A1

(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

NOUVEAUX DERIVES DE 2,3-DIHYDRO-1H-IMIDAZO{1,2-a}PYRIMIDIN-5-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION PHARMACEUTIQUE

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques (2,3-
5 dihydro-1H-imidazo{1,2-a} pyrimidin-5-one), dérivés de pyrimidinones, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés.

La présente invention concerne ainsi également l'utilisation desdits dérivés
10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'homme.

Plus particulièrement, l'invention concerne, de nouveaux dérivés de pyrimidinones et leur utilisation pharmaceutique pour la prévention et le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR. AKT est un acteur clé dans cette voie de signalisation. Un
15 niveau élevé de phosphorylation d'AKT est le marqueur de l'activation de la voie qui est retrouvée dans de nombreux cancers humains.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de la phosphorylation d'AKT (P-AKT). L'inhibition de P-AKT peut
20 être notamment obtenue par l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR, et en particulier par l'inhibition de kinases appartenant à cette voie comme les récepteurs à activité tyrosine kinase tels EGFR, IGFR, ErbB2, la 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1), la phosphoinositide kinase PI3K, la serine-threonine kinase AKT, la kinase mTOR.

L'inhibition et la régulation de la voie PI3K/AKT/mTOR constitue notamment un nouveau et puissant mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de maladies cancéreuses incluant des tumeurs solides et liquides.

De telles affections que peuvent traiter les produits de la présente demande sont les tumeurs humaines solides ou liquides.

30 Cette invention concerne également, de nouveaux dérivés de pyrimidinones et leur utilisation pharmaceutique pour la prévention et le traitement d'affections impactées par la modulation de l'autophagie. L'inhibition et la

régulation de l'autophagie constitue un nouveau mécanisme d'action pour le traitement d'un grand nombre de maladies cancéreuses incluant des tumeurs solides et liquides.

Cette invention concerne également, de nouveaux dérivés de pyrimidinones et leur utilisation pharmaceutique pour le traitement de maladies parasitaires telles que la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, les leishmanioses.

Rôle de la voie PI3K/AKT/mTOR

10 La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est un réseau complexe qui régule de multiples fonctions cellulaires, comme la croissance, la survie, la prolifération et la motilité cellulaire, qui sont des processus clés de la tumorigénèse.

Cette voie de signalisation est une cible importante dans le traitement du cancer car la plupart de ses effecteurs sont altérés dans les tumeurs humaines. Les principaux effecteurs contribuant à l'activation de la voie sont
15 i) les oncogènes tels que ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIK3CA et AKT activés par mutation, amplification ou surexpression ; ii) la déficience des gènes suppresseurs de tumeurs tels que PTEN, TSC1/2, LKB et PML qui
20 sont inactivés suite à des mutations ou à des délétions (Jiang L-Z & Liu L-Z, Biochim Biophys Acta, 2008, 1784 :150 ; Vivanco I & Sawyers CL, 2002, Nat Rev Cancer, 2 :489 ; Cully M et al., Nature Rev. Cancer, 2006, 6 :184).

L'activation des oncogènes de cette voie de signalisation est retrouvée dans de nombreuses maladies cancéreuses humaines.

25 - les mutations activatrices de PIK3CA sont présentes dans 15-30% des cancers du colon, du sein, de l'endomètre, du foie, de l'ovaire et de la prostate (TL Yuan and LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497; Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; KE. Bachman et al. Cancer Biol Ther, 2004, 3:772; DA Levine et al. Clin Canc Res. 2005, 11:2875; C. Hartmann et al. Acta Neuropathol. 2005, 109:639).
30

- les amplifications, mutations activatrices et surexpressions des RTKs tels qu'EGFR et HER2 dans les cancers du cerveau, du sein et du poumon (NSCLC)
- l'amplification et la surexpression activatrice d'AKT dans les cancers du cerveau, du poumon (NSCLC), du sein, du rein, de l'ovaire et du pancréas (Testa JR. and Bellacosa A., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:10983 ; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267 ; Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 1995, 64:280 ; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93 :3636 ; Yuan et al., Oncogene, 2000, 19 :2324).

La déficience des gènes suppresseurs de tumeurs de cette voie de signalisation est également retrouvée dans de nombreuses maladies cancéreuses humaines:

- o la délétion de *PTEN* dans 50% des cancers du poumon (NSCLC), du foie, du rein, de la prostate, du sein, du cerveau, du pancréas, de l'endomètre et du colon (Maxwell GL et al. Canc. Res. 1998, 58 :2500 ; Zhou X-P et al. Amer. J. Pathol., 2002, 161 :439 ; Endersby R & Baker SJ, Oncogene, 2008, 27 :5416 ; Li et al. Science, 1997, 275:1943; Steack PA et al., Nat. Genet., 1997, 15 :356)
- o les mutations de *TSC1/2* dans plus de 50% des scléroses tubéreuses
- o les mutations ou délétions de *LKB1* (or *STK11*) qui prédisposent aux cancers du tractus gastro-intestinal et au cancer du pancreas et qui sont retrouvées en particulier dans 10-38% des adenocarcinomes du poumon (Shah U. et al. Cancer Res. 2008, 68 :3562)
- o les modification de *PML* notamment par translocation dans les tumeurs humaines (Gurrieri C et al, J. Natl Cancer Inst. 2004, 96 :269).

De plus cette voie de signalisation est un facteur majeur de résistance à la chimiothérapie, la radiothérapie et à des thérapies ciblées tels que les inhibiteurs d'EGFR et HER2 par exemple (C. Sawyers et al. Nat Rev 2002).

30 Role d'AKT

AKT (protéine kinase B ; PKB) est une sérine-thréonine kinase qui occupe une place centrale dans une des voies majeures de signalisation cellulaire, la

voie PI3K/AKT. AKT est notamment impliquée dans la croissance, la prolifération et la survie des cellules tumorales. L'activation d'AKT se fait en deux étapes (1) par phosphorylation de la thréonine 308 (P-T308) par PDK1 et (2) par phosphorylation de la sérine 473 (P-S473) par mTORC2 (ou complexe mTOR-Rictor), résultant en une activation totale. AKT à son tour régule un grand nombre de protéines dont mTOR (mammalian target of Rapamycin), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO ou FKHRL1 (Manning BD & Cantley LC, Cell, 2007 129 :1261). L'activation d'AKT promeut l'internalisation des nutriments, ce qui déclenche un processus de métabolisation anabolisante soutenant la croissance et la prolifération cellulaire. En particulier, AKT contrôle l'initiation de la synthèse protéique à travers une cascade d'interactions qui procède par l'intermédiaire de TSC1/2 (complexe de sclérose tubéreuse), Rheb, et TOR pour aboutir à deux cibles critiques de la voie de signalisation, p70S6K et 4EBP. AKT induit également une phosphorylation inhibitrice du facteur de transcription Forkhead et l'inactivation de GSK3 β qui conduisent à l'inhibition de l'apoptose et à la progression du cycle cellulaire (Franke TF, Oncogene, 2008, 27 :6473). AKT est donc une cible pour la thérapie anti-cancéreuse et l'inhibition de l'activation d'AKT par l'inhibition de sa phosphorylation peut induire l'apoptose des cellules malignes et par la même, présenter un traitement pour le cancer.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase comme IGF1R

Des niveaux anormalement élevés d'activité protéine kinase ont été impliqués dans de nombreuses maladies résultant de fonctions cellulaires anormales. Ceci peut provenir soit directement soit indirectement, d'un dysfonctionnement dans les mécanismes de contrôle de l'activité kinase, lié par exemple à une mutation, une sur-expression ou une activation inappropriée de l'enzyme, ou par une sur- ou sous-production de cytokines ou des facteurs de croissance, également impliqués dans la transduction des signaux en amont ou en aval des kinases. Dans tous ces cas, une inhibition sélective de l'action des kinases laisse espérer un effet bénéfique.

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier

lieu à l'IGF1 mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 et Shc).

5 Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogénique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapports cliniques soulignent le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains :

10 IGF-I-R est souvent trouvé sur-exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome, prostate, myelome multiple) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate, poumon et sein.

15 De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé in vitro comme in vivo [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé,
20 Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur in vivo. L'expression d'IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie, radiation, et l'apoptose
25 induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant négatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante in vitro et la diminution de la croissance de tumeurs dans les modèles animaux.

PDK1

30 La 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) est une des composantes essentielles de la voie de signalisation PI3K-AKT. C'est une sérine-thréonine (Ser/Thr) kinase dont le rôle est de phosphoryler et d'activer

d'autres Ser/Thr kinases de la famille des AGC impliquées dans le contrôle de la croissance, la prolifération, la survie cellulaire et dans la régulation du métabolisme. Ces kinases incluent la protéine kinase B (PKB ou AKT), SGK (ou serum and glucocorticoid regulated kinase), RSK (ou p90 ribosomal S6 kinase), p70S6K (ou p70 ribosomal S6 kinase) ainsi que diverses isoformes de la protéine kinase C (PKC) (Vanhaesebroeck B. & Alessi DR., Biochem J, 2000, 346:561). Un des rôles clés de PDK1 est donc l'activation d'AKT : en présence de PIP3, le second messager généré par PI3K, PDK-1 est recruté à la membrane plasmique via son domaine PH (plekstrin homology) et phosphoryle AKT sur la thréonine 308 situé dans la boucle d'activation, une modification essentielle de l'activation d'AKT. PDK1 est exprimée de façon ubiquitaire et est une kinase constitutivement active. PDK1 est un élément clé dans la voie de signalisation PI3K/AKT pour la régulation de processus clés dans la tumorigénèse comme la prolifération et la survie cellulaire. Cette voie étant activée dans plus de 50% des cancers humains, PDK1 représente une cible pour la thérapie anticancéreuse. L'inhibition de PDK1 devrait résulter en une inhibition effective de la prolifération et de la survie des cellules cancéreuses et donc apporter un bénéfice thérapeutique pour les cancers humains (Bayascas JR, Cell cycle, 2008, 7 :2978 ; Peifer C. & Alessi DR, ChemMedChem, 2008, 3 :1810).

Les phosphoinositides-3 kinases (PI3Ks)

La lipide kinase PI3K est une cible importante dans cette voie de signalisation pour l'oncologie. Les PI3Ks de la classe I sont réparties en classe Ia (PI3K α,β,δ) activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs), les récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs), les GTPases de la famille Rho, p21-Ras et en classe Ib (PI3K γ) activé par les GPCRs et par p21-Ras. Les PI3Ks de la classe Ia sont des hétérodimères qui consistent en une sous unité catalytique p110 α, β ou δ et une sous unité régulatrice p85 ou p55. La classe Ib (p110 γ) est monomérique. Les PI3Ks de la classe I sont des lipides/protéines kinases qui sont activées par les RTKs, les GPCRs ou Ras après recrutement à la membrane. Ces PI3Ks de la classe I phosphorylent le

phosphatidylinositol 4,5 diphosphate (PIP2) sur la position 3 de l'inositol pour donner le phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP3), messenger secondaire clé de cette voie de signalisation. A son tour, PIP3 recrute AKT et PDK1 à la membrane où ils se fixent par leur domaine homologue à la pleckstrine (domaine PH), conduisant à l'activation d'AKT par phosphorylation de PDK1 sur la thréonine 308. AKT phosphoryle de nombreux substrats, jouant ainsi un rôle clé dans de nombreux processus aboutissant à la transformation cellulaire comme la prolifération, la croissance et la survie cellulaire ainsi que l'angiogénèse.

10 Les PI3Ks de classe I sont impliquées dans les cancers humains : des mutations somatiques du gène PIK3CA qui code pour PI3K α se retrouvent dans 15-35% des tumeurs humaines avec notamment deux mutations oncogéniques principales H1047R (dans le domaine kinase) et E545K/E542K (dans le domaine hélical) (Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; TL Yuan and LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497). Des inhibiteurs de PI3K sont attendus efficaces pour le traitement de nombreux cancers humains présentant des altérations génétiques aboutissant à l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR (Vogt P. et al., Virology, 2006, 344 :131 ; Zhao L & Vogt PK, Oncogene, 2008, 27 :5486).

20 mTOR

mTOR (mammalian target of rapamycin) est une serine-threonine kinase apparentée aux lipide kinases de la famille PI3K. mTOR a été impliquée dans divers processus biologiques incluant la croissance, la prolifération, la motilité et la survie cellulaires. mTOR est une kinase multifonctionnelle intégrant à la fois les signaux venant des facteurs de croissance et ceux venant des nutriments pour réguler la traduction des protéines, la capture des nutriments, l'autophagie et la fonction mitochondriale. mTOR existe sous la forme de deux complexes différent appelés mTORC1 et mTORC2. mTORC1 contient la sous-unité raptor et mTORC2, la sous-unité rictor. Ces deux complexes sont régulés de façon différente : mTORC1 phosphoryle la kinase S6 (S6K) et 4EBP1, stimulant ainsi la traduction et la biogénèse des ribosomes pour faciliter la croissance

des cellules et la progression dans le cycle cellulaire. S6K agit aussi dans une voie de rétro-contrôle pour atténuer l'activation d'AKT. mTORC1 est sensible à la rapamycine alors que mTORC2 est généralement insensible à la rapamycine. mTORC2 modulerait la signalisation des facteurs de croissance en phosphorylant AKT sur le résidu serine 473. mTOR a été impliquée dans diverses pathologies incluant notamment le cancer, le diabète, l'obésité, les maladies cardio-vasculaires et les désordres neurologiques. mTOR module de nombreux processus biologiques incluant la traduction, l'autophagie, et la biogenèse des ribosomes en intégrant des signaux intra et extra-cellulaires comme les signaux transportés par les facteurs de croissance, les nutriments, les niveau d'énergie et le stress cellulaire (Guertin D.A. and Sabatini D., Cancer Cell, 2007, 12 :9 ; Menon S. and Manning B.D., Oncogene, 2009, 27 :S43).

Role de l'autophagie

L'autophagie est un mécanisme de dégradation intracellulaire (organelles, protéines de longues vies...) dépendant des lysosomes. Le processus autophagie implique la formation de vésicules particulières appelées autophagosomes. La lipide kinase PI3K de classe III (Vps34) est impliquée dans la formation des autophagosomes. Cette PI3K de la classe III phosphoryle le phosphatidylinositol (PI) sur la position 3 de l'inositol pour donner le phosphatidylinositol 3 triphosphate (PI3P). Le PI3P est un messenger secondaire clé dans la formation des autophagosomes via le recrutement de protéines telles que WIPI, DFCP1 et Alfy. L'autophagie est un mécanisme de survie cellulaire permettant à la cellule de survivre en situation de stress, comme par exemple face à un stress métabolique. Dans le cas du cancer, l'autophagie est impliquée dans la résistance des cellules tumorales face aux stress environnementaux tels que : l'hypoxie, les stress oxydatifs, la carence en nutriments, mais aussi face aux stress thérapeutiques : traitements par agents anticancéreux, radiations ionisantes.

30

Application en chimiothérapie anti-paludique

Le paludisme est l'une des premières causes infectieuses de mortalité au monde et touche chaque année 100 à 200 millions de personnes. La forte recrudescence de la maladie observée depuis quelques années est due à plusieurs facteurs, dont :

- 5 -les vecteurs, à savoir les anophèles, qui deviennent résistants aux insecticides classiques et bon marché,
- l'augmentation de la population dans les zones à risque et, principalement,
- la résistance de nombreuses souches de *Plasmodium falciparum*, parasite responsable des formes mortelles de la maladie, aux médicaments classiquement utilisés, tels que la chloroquine et la méfloquine.

La propagation de la résistance parmi les souches de *Plasmodium*, en particulier *P. falciparum*, contre la plupart des médicaments anti-paludéens démontre le besoin urgent de développer de nouveaux composés possédant un nouveau mode d'action et permettant ainsi une diminution du risque de

15 résistance croisée. Les kinases humaines sont des cibles validées dans le traitement de nombreuses pathologies et le kinome de *P. falciparum* a été proposé comme un réservoir de nouvelles cibles pour le développement de nouveaux médicaments, non encore explorées dans le traitement du paludisme.

20 Le kinome de *Plasmodium falciparum* est composé de 64 kinases, dont certaines sont orthologues de kinases humaines. Des inhibiteurs des voies de signalisation kinases ont été testés pour leur capacité à inhiber in vitro et in vivo la croissance de *P. falciparum* et d'autres espèces pathogènes à l'origine du paludisme.

25 Les molécules de l'invention inhibent la croissance de *P. falciparum* (hautement résistant à la chloroquine souche Fcm29-Cameroun) à 1 uM et 0,1 uM dans un test in vitro utilisant des érythrocytes humains infectés, comme indiqué dans le tableau 2.

Des kinomes similaires sont présents dans toutes les espèces de

30 *Plasmodium*, tels que *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*. Les composés de l'invention peuvent donc être utiles dans le traitement du paludisme induit par tous les parasites mentionnés ci-dessus.

En outre, les kinases se trouvent dans d'autres parasites, tels que Trypanosoma (par exemple T. brucei, T. cruzi) et Leishmania (par exemple L. major, L. donovani). Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés dans le traitement de la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, les différentes formes de leishmaniose et d'autres infections parasitaires.

Des dérivés Morpholino pyrimidinones inhibiteurs de kinases sont connus de l'homme de l'art.

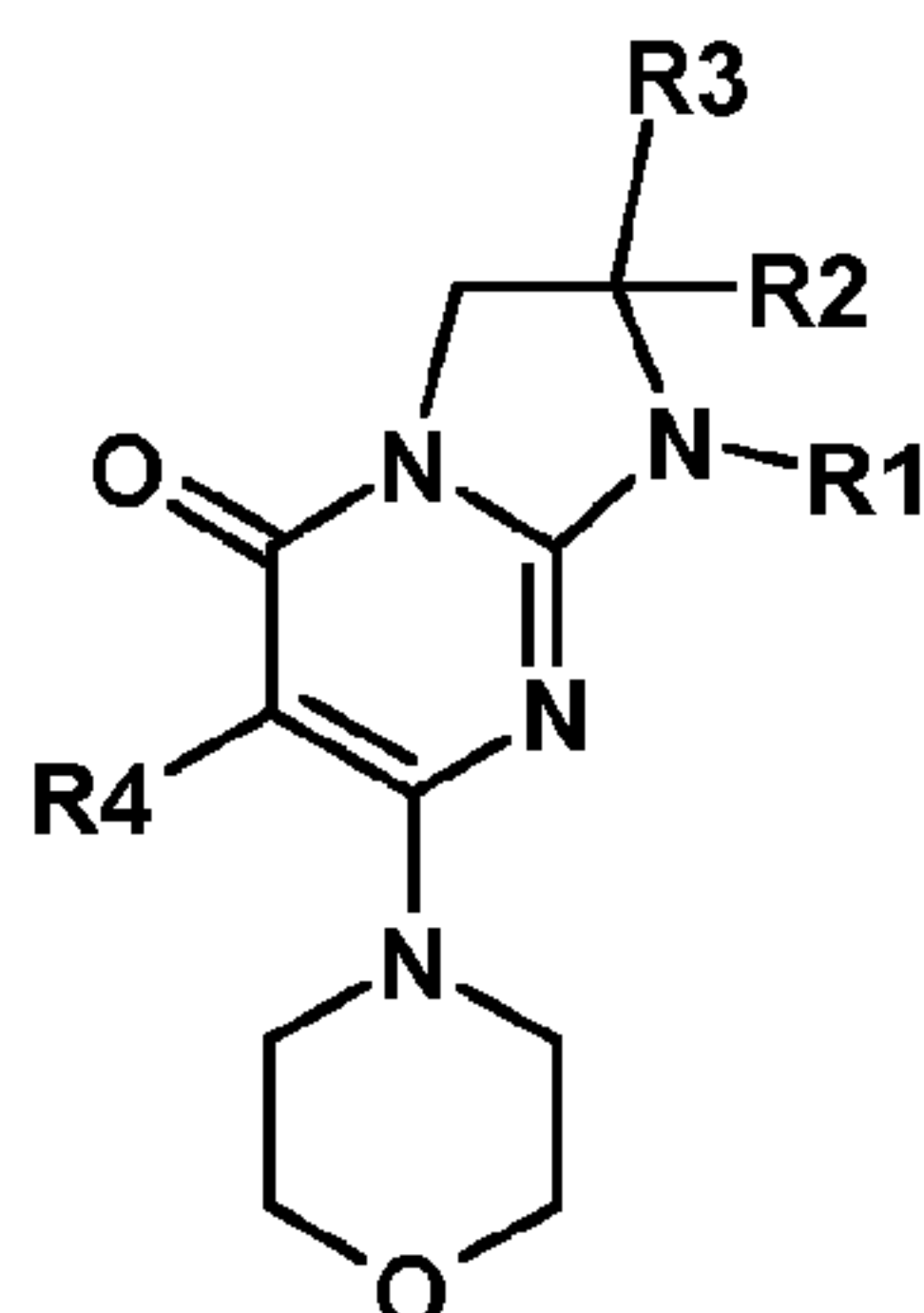
La demande de brevet WO2008/148074 décrit des produits qui possèdent une activité inhibitrice de mTOR. Ces produits sont des pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones qui diffèrent des produits de la présente invention en raison de leur caractère entièrement aromatique et de leurs substitutions.

La demande de brevet WO2008/064244 décrit l'application des produits TGX-221 et TGX-155 inhibiteurs de PI3K β utiles dans le traitement du cancer et notamment dans le cancer du sein. Ces produits sont des pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones précédemment décrits dans les demandes de brevet WO2004/016607 et WO2001/053266 qui diffèrent des produits de la présente invention en raison de leur caractère entièrement aromatique et de leurs substitutions.

Les demandes de brevet WO2006/109081, WO2006/109084 et WO2006/126010 décrivent des produits inhibiteurs de DNA-PK utiles pour le traitement des cancers ATM déficients. Ces produits sont des pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones qui diffèrent des produits de la présente invention en raison de leur caractère entièrement aromatique et de leurs substitutions

La demande de brevet WO2003/024949 décrit des produits inhibiteurs de DNA-PK utiles pour le traitement des cancers ATM déficients. Ces produits sont des pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones qui diffèrent des produits de la présente invention en raison de leur caractère entièrement aromatique et de leurs substitutions

La présente invention a pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle :

R1 représente un radical -L-aryle ou -L-hétéroaryle, tel que L représente :

soit un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de
5 carbone et éventuellement substitué par un radical hydroxyle,

soit un groupe CO,

soit un groupe L'-X où L' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié
renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et X un atome d'oxygène ou de
soufre ;

10 les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux hydroxyle, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -
CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO₂Rz, -CORy, alcoxy, phénoxy, alkylthio,
alkyle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ;

15 ces derniers radicaux alcoxy, phénoxy, alkylthio, alkyle et hétérocycloalkyle,
étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et NRvRw ;

les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle pouvant de plus renfermer un
radical oxo ;

20 R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R3 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs
atomes d'halogène ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;

NRxRy étant tel que Rx représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Ry représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, NRvRw et hétérocycloalkyle ; soit Rx et Ry forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;

NRvRw étant tel que Rv représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et Rw représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétérocycloalkyle ; soit Rv et Rw forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, NH et N-alkyle, ce radical cyclique étant éventuellement substitué;

les radicaux cycliques que peuvent former Rx et Ry ou Rv et Rw respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂; NHalk et N(alk)₂ ;

Rz représente les valeurs de Ry à l'exception de hydrogène ;

Rx, Ry et Rz dans les radicaux -NRxCORy, -CORy et NRxCO₂Rz étant choisis parmi les significations indiquées ci-dessus pour Rx, Ry, et Rz ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

En particulier, les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de phosphorylation de AKT(PKB).

Les termes « composé » et « produit » sont utilisés de manière indifférenciée dans le présent texte.

Dans les produits de formule (I) :

- le terme radical alkyle désigne les radicaux, linéaires et le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et plus particulièrement les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
- l'abréviation « alk » signifie « alkyle » ;
- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
- le terme radical alkylthio désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio linéaire, secondaire ou tertiaire, pentylthio ou hexylthio ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkylthio renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor.
- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé renfermant 3 à 10 atomes de carbone et désigne ainsi notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle et cyclohexyle ;
- dans le radical -O-cycloalkyle, cycloalkyle est tel que défini ci-dessus ;
- le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique, renfermant de 3 à 10 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle,

homomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, tétrahydropyranne, oxodihydropyridazinyle, ou encore oxétanyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués ; on peut citer notamment les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, homomorpholinyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle ou encore pyrrolidinyle,

- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux insaturés, respectivement carbocycliques et hétérocycliques, monocycliques ou bicycliques, renfermant au plus 12 chaînons, pouvant éventuellement contenir un chaînon $-C(O)$, les radicaux hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, ou S avec N, le cas échéant, éventuellement substitué ;

- le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 6 à 12 chaînons tels que par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphényle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon $-C(O)$ est par exemple le radical tétralone ;

- le terme radical hétéroaryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 5 à 12 chaînons : des radicaux hétéroaryles monocycliques tels que par exemple les radicaux thiényne tel que 2-thiényne et 3-thiényne, furyne tel que 2-furyne, 3-furyne, pyrannyle, pyrrolyne, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, oxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle tel que 3- ou 4-isoxazolyle, furazannyle, tétrazolyle libre ou salifié, tous ces radicaux étant éventuellement substitués parmi lesquels plus particulièrement les radicaux thiényne tel que 2-thiényne et 3-thiényne, furyne tel que 2-furyne, pyrrolyne, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyridazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ; des radicaux hétéroaryles bicycliques tels que par exemple les radicaux benzothiényne tel que 3-benzothiényne, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, quinolone, benzofuryne, isobenzofuryne,

thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, azaindolyle, indazolyle, purinyle, thiénoypyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

Comme exemples de radicaux hétéroaryles ou bicycliques, on peut citer plus particulièrement les radicaux pyrimidinyle, pyridyle, pyrrolyle, azaindolyle, indazolyle ou pyrazolyle, benzothiazolyle ou benzimidazolyle éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents comme indiqué ci-dessus.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyles pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux

alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle :

R1 représente un radical -L-phényle ou -L-hétéroaryle, tel que L représente :
soit un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical hydroxyle,
soit un groupe CO,

- 5 soit un groupe L'-X où L' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et X un atome d'oxygène ou de soufre ;

les radicaux phényle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes
10 d'halogène et les radicaux -NR_xR_y, alcoxy et alkyle ;

ces derniers radicaux alcoxy et alkyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ;

R2 représente un radical alkyle ;

- 15 R3 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

NR_xR_y étant tel que R_x représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_y représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle; soit R_x et R_y forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical morpholino ;

- 20 tous les radicaux alkyle (alk) ou alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
25 organiques desdits produits de formule (I).

Notamment, lorsque NR_xR_y ou NR_vR_w forme un cycle comme défini ci-dessus, un tel cycle aminé peut être choisi notamment parmi les radicaux pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, azépinyle, morpholinyle,

homomorpholinyle, pipérazinyle ou homopipérazinyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

Le cycle NR_xR_y ou NR_vR_w peut plus particulièrement être choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, morpholinyle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome
5 d'azote par un radical alkyle, phényle, ou et CH₂-phényle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy.

10 La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant aux formules suivantes :

- (2S)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
15
- (2S)-1-benzyl-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 20 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(3-phénylpropyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phénoxyéthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[2-(phénylsulfanyl)éthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
25
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2R)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-1-[(2S)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 5 - (2S)-1-[(2R)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-1-phénylpropan-2-yl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1S)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 10 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-{2-[4-(morpholin-4-yl)phényl]éthyl}-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 15 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,2-diméthyl-7-(morpholin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec
- 20 les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant aux formules suivantes :
- (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 25 - (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(5-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 5 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(phénylcarbonyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- trifluoro acétate de (2S)-1-[[4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléin-6-yl]méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 10 - (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-(2,3-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 15 - (2S)-1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 20 - (2S)-1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-yl)méthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 25 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - 5 - (2S)-1-[(2-chlorophényl)carbonyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-2-méthyl-1-[(2-méthylphényl)carbonyl]-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
 - 10 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
 - (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-
 - 15 one
 - (S)-1-[(S)-2-Hydroxy-2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one
 - (S)-1-[(S)-2-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-
 - 20 morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-
 - one
 - (S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-
 - morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-
 - one
 - (S)-1-[(S)-2-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-
 - 25 morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-
 - one
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a encore pour objet tout procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique.

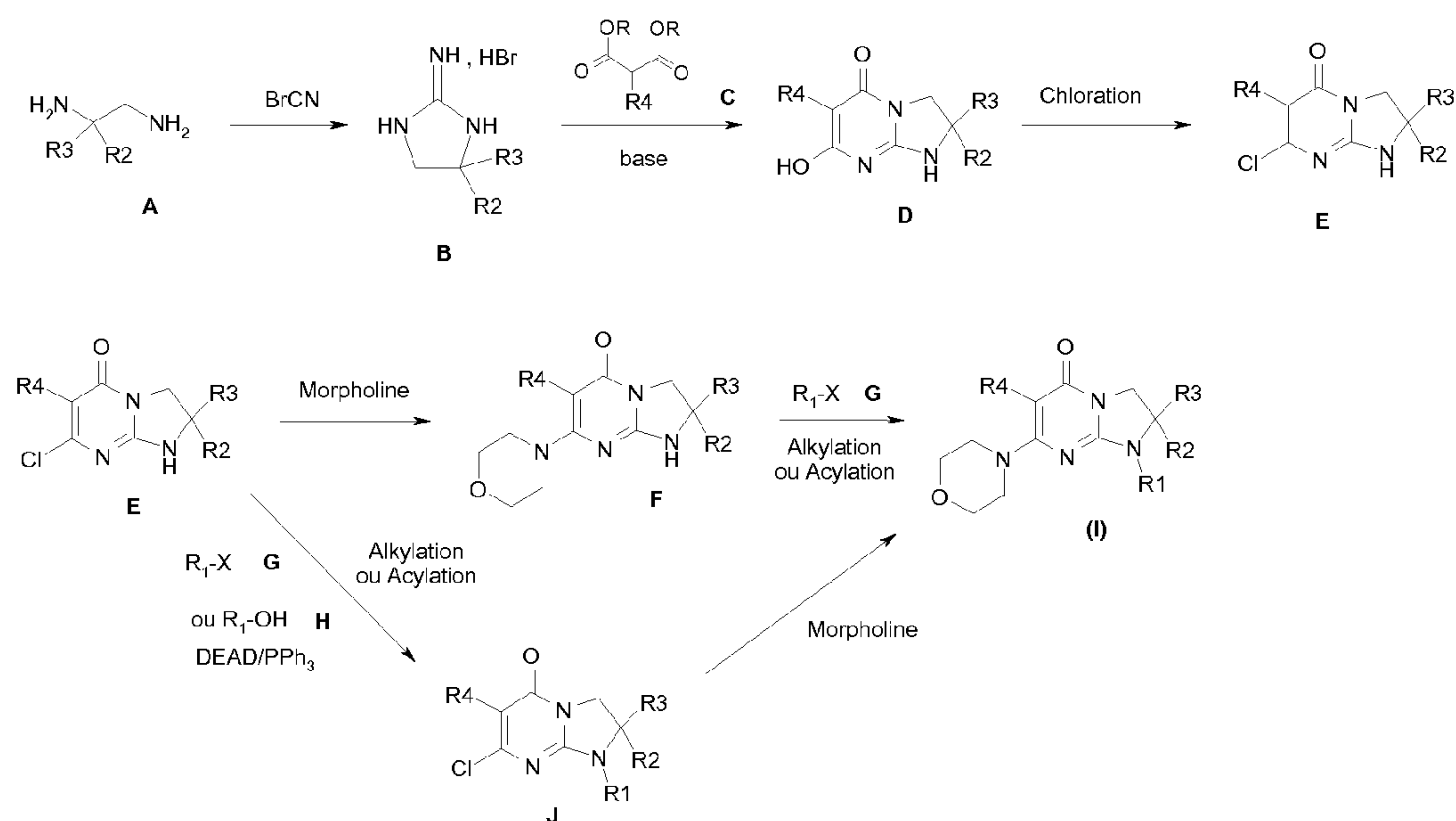
5 Préparation de composés de formule (I)

Le schéma général 1 ci-dessous est illustratif des méthodes utilisées pour la préparation des produits de formule (I). A ce titre, elles ne sauraient constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

10 Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent ainsi notamment être préparés selon le procédé décrit dans le schéma général 1.

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de
15 ci-après.

Schéma Général 1 :



Dans le Schéma Général 1 :

Les diamines A sont soit commerciales, soit préparées, en version chirale ou racémique, selon le procédé décrit par Brigaud, T. et coll. dans J. Org. Chem. 2006, 71(18), 7075-7078, lorsque R2 = CF3 et R3 = Me ou par analogie avec cette même référence dans les autres cas.

5 Les guanidines B peuvent être obtenus par réaction d'une diamine A et du bromure de cyanogène dans un solvant tel l'eau ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 0°C et le point d'ébullition du solvant, selon les conditions décrites par exemple par Gallet, T. et coll. (EP1340761 2003).

10 Les composés D peuvent être obtenus par condensation d'une guanidine B avec un malonate de dialkyle (de préférence de diéthyle) C, en présence d'une base telle que le méthylate de sodium, à une température comprise entre 60°C et 100°C, comme décrit par exemple par Badawey E.-S.A.M. et coll. (Eur J Med Chem, 1998, 33(5), 349-361).

15 Les composés E peuvent être obtenus à partir d'un composé D par traitement avec un agent de chloration tel que l'oxychlorure de phosphore, en l'absence de solvant, à une température comprise entre 20°C et 120°C, ou en présence d'un solvant tel que le dichloroéthane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, comme par exemple dans les conditions décrites par Yamashita, A. et coll. (Syn. Commun.
20 (2004), 34(5), 795-803)

Les composés F peuvent être obtenus à partir d'un composé E par réaction avec la morpholine, en l'absence de solvant, à une température comprise entre 20°C et 120°C, ou en présence d'un solvant tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de
25 reflux du solvant, comme décrit par exemple par Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

Les composés (I) peuvent être obtenus par une réaction d'alkylation ou d'acylation, par addition d'un composé G (R1-X avec R1 = L-Aryl ou Hétéroaryl tel que défini ci-dessus et X = Cl, Br, I ou OTf dans le cas d'une
30 alkylation et X = Cl dans le cas d'une acylation) sur un mélange d'un

composé F et d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de césium en excès, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 0°C et 80°C, tel que décrit par exemple par Ting P.C. et coll. (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) dans le cas de la réaction d'alkylation.

En suivant la procédure décrite par E. P. Seest et al. dans Tet. Assymetry 17 (2006) 2154-2182, les composés G correspondants à des 1-aryl-2-chloroéthanol ou 1-hétéroaryl-2-chloroéthanol chiraux ont été synthétisés à partir des dérivés chlorocétone correspondants qui sont eux-mêmes issues de la chloration dans des conditions standards des dérivés acétyles disponibles commercialement.

Alternativement, les composés (I) peuvent être obtenus à partir d'un composé J par réaction avec la morpholine, en l'absence de solvant, à une température comprise entre 20°C et 120°C, ou en présence d'un solvant, tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant, comme décrit par exemple par Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

les composés J peuvent être obtenus par une réaction d'alkylation ou d'acylation, par addition d'un composé G (R1-X avec R1 = L-Aryl ou Hétéroaryl tel que défini ci-dessus et X = Cl, Br, I ou OTf dans le cas d'une alkylation et X = Cl dans le cas d'une acylation) sur un mélange d'un composé F et d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de césium en excès, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 0°C et 80°C, tel que décrit par exemple par Ting P.C. et coll. (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) dans le cas de la réaction d'alkylation.

Alternativement, les composés J peuvent être obtenus par réaction de Mitsunobu entre un composé E et un alcool H, en présence de l'azodicarboxylate de diéthyle et de triphénylphosphine (éventuellement supportée sur résine), dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température

comprise entre 0°C et 65°C, tel que décrit par exemple par Mitsunobu O. et coll. (Synthesis (1981), 1-28).

Dans les cas où R2 est différent de R3 et si la synthèse n'est pas stéréosélective, les énantiomères ou les éventuels diastéréoisomères des
5 intermédiaires de synthèse ou des composés (I) peuvent être séparés par chromatographie sur support chiral.

Les exemples suivants de produits de formule (I) illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Parmi les produits de départs de formule A, B ou C certains sont
10 connus et peuvent être obtenus soit commercialement, soit selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, par exemple à partir de produits commerciaux.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire
15 d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les
20 radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyles, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, BOC, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

25 Les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables dans les manuels connus de l'homme du métier et par exemple dans le brevet FR 2 499 995.

On peut noter que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, des produits intermédiaires ou des produits de formule (I) ainsi obtenus par les procédés indiqués ci-dessus, pour obtenir d'autres intermédiaires ou d'autres produits de formule (I), à une ou plusieurs réactions de transformations connues de l'homme du métier telles que par exemple :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- d) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- f) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- g) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Les réactions a) à g) peuvent être réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que, par exemple, celles indiquées ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxanne ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

c) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxanne ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

d) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

e) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues

de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

5 Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

f) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par
10 exemple en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol .

g) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les
15 méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

20 Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention
25 a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et

organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits répondant aux formules suivantes :

- 5 - (2S)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-benzyl-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-
- 10 dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(3-phénylpropyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 15 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phénoxyéthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[2-(phénylsulfanyl)éthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2R)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-
- 20 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(2S)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 25 - (2S)-1-[(2R)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-1-phénylpropan-2-yl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1S)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 5 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-{2-[4-(morpholin-4-yl)phényl]éthyl}-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,2-diméthyl-7-(morpholin-4-yl)-2,3-
- 10 dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 15 - (2S)-1-[(5-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(phénylcarbonyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
- 20 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- trifluoro acétate de (2S)-1-[[4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléin-6-yl]méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
- 25 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-(2,3-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- (2S)-1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 5 - (2S)-1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
- 10 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 15 - (2S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(2-chlorophényl)carbonyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-2-méthyl-1-[(2-méthylphényl)carbonyl]-7-(morpholin-4-yl)-2-
- 20 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
- 25 - (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

- (S)-1-[(S)-2-Hydroxy-2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

(S)-1-[(S)-2-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

(S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

(S)-1-[(S)-2-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimétaboliques tels que notamment ceux à base de taxol, cisplatine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine ou d'une lipide kinase.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de différentes maladies comme les maladies cardiovasculaires incluant notamment la thrombose.

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un mammifère.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une prolifération non contrôlée.

La présente invention a ainsi tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la

préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de tumeurs solides ou liquides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques

5 Les produits de la présente invention cités peuvent notamment être utilisés pour le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le
10 mélanome, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas, dans les hamartomes. Sont concernées notamment les maladies présentant des anomalies génétiques aboutissant à l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR et/ou à l'activation de la
15 voie MAP Kinase.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que
20 définis ci-dessus pour leur utilisation pour le traitement de cancers.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour leur utilisation pour le traitement de tumeurs solides ou liquides.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule (I) tels que
25 définis ci-dessus pour leur utilisation pour le traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour leur utilisation pour le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques,
30 rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon

(NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas, dans les hamartomes.

5 La présente invention a donc pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour leur utilisation pour la chimiothérapie de cancers.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour leur utilisation pour la chimiothérapie de cancers, seuls ou en en association.

10 De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en en association.

Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en association par exemple avec d'autres agents
15 thérapeutiques.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux couramment utilisés.

On peut notamment attendre un bénéfice thérapeutique en administrant les produits de la présente demande en combinaisons avec des
20 thérapies ciblées variées. Ces thérapies ciblées sont notamment les suivantes : i) les thérapies inhibant la voie de signalisation MAP Kinase comme les thérapies inhibant RAS, RAF, MEK ou ERK ; ii) les thérapies ciblées inhibant les kinases ou pseudo-kinases de la voie PI3K/AKT/mTOR comme EGFR, HER2, HER3, ALK, MET, PI3K, PDK1, AKT, mTOR et S6K.

25 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies lysosomales telles que la glycogénose de type II ou maladie de Pompe. De tels médicaments destinés au traitement des maladies lysosomales peuvent être utilisés seuls
30 ou en en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la prévention ou le traitement de maladies lysosomales telles que la glycogénose de type II ou maladie de Pompe.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies lysosomales telles que la glycogénose de type II ou maladie de Pompe.

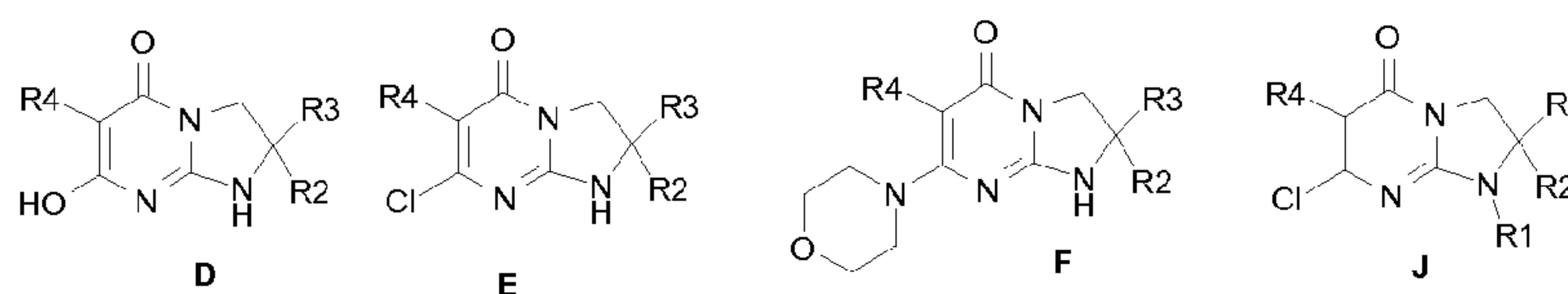
La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus dans laquelle lesdits produits de formule (I) sont seuls ou en association.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies parasitaires telles que la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, les leishmanioses. De tels médicaments destinés au traitement des infections parasitaires peuvent être utilisés seuls ou en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour le traitement de maladies parasitaires telles que la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, les leishmanioses.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament pour le traitement de maladies parasitaires telles que la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, les leishmanioses.

La présente invention a encore pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules D, E, F et J tels que définis ci-dessus et rappelés ci-après :



dans lesquels R1, R2, R3 et R4 ont les définitions indiquées dans la description ci-dessus.

Les exemples suivants qui sont des produits de formule (I) illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Partie expérimentale

La nomenclature des composés de cette présente invention a été effectuée avec le logiciel ACDLABS version 10.0.

Le four à microondes utilisé est un appareil Biotage, Initiator^{MC} 2.0, 400W max, 2450 MHz.

Les spectres de RMN ¹H à 400 MHz et ¹H à 500 MHz ont été effectués sur spectromètre BRUKER AVANCE^{MC} DRX-400 ou BRUKER AVANCE^{MC} DPX-500 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) dans le solvant diméthylsulfoxyde-d₆ (DMSO-d₆) référencé à 2,5 ppm à la température de 303K.

Les spectres de masse (SM) ont été obtenus soit par la méthode A, soit par la méthode B, soit par la méthode E :

Méthode A :

Appareil WATERS^{MC} UPLC-SQD ; Ionisation : électrospray en mode positif et/ou négatif (ES+/-) ; Conditions chromatographiques : Colonne : ACQUITY^{MC} BEH C18 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm ; Solvants : A : H₂O (0,1 % acide formique) B : CH₃CN (0,1 % acide formique) ; Température de colonne : 50 °C ; Débit : 1 ml/min ; Gradient (2 min) : de 5 à 50 % de B en 0,8 min ; 1,2 min : 100 % de B ; 1,85 min : 100 % de B ; 1,95 : 5 % de B ; Temps de rétention = Tr (min).

Méthode B :

Appareil WATERS^{MC} ZQ ; Ionisation : électrospray en mode positif et/ou négatif (ES+/-) ; Conditions chromatographiques : Colonne : XBridge^{MC} C₁₈ 2,5 μ m - 3 x 50 mm ; Solvants : A : H₂O (0,1 % acide formique) B : CH₃CN (0,1 % acide formique) ; Température de colonne : 70°C ; Débit : 0,9 ml/min ; Gradient (7 min) : de 5 à 100 % de

B en 5,3 min ; 5,5 min : 100 % de B ; 6,3 min : 5 % de B ; Temps de rétention = Tr (min).

Méthode E :

Appareil WATERS^{MC} UPLC-SQD ; Ionisation : électrospray en mode positif et/ou négatif (ES+/-) ; Conditions chromatographiques : Colonne : Ascentis^{MC} express C18 2,7 µm - 2,1 x 50 mm ; Solvants : A : H₂O (0,02 % acide trifluoroacétique) B : CH₃CN (0,014 % acide trifluoroacétique) ; Température de colonne : 55 °C ; Débit : 1 ml/min ; Gradient: T0min 2%B, T1min 98%B, T1.3min 98%B, T1.33min 2%B, T1.5 min autre injection; Temps de rétention = Tr (min).

Les pouvoirs rotatoires (PR) ont été mesurés sur un polarimètre modèle 341 de chez Perkin Elmer. Longueur d'onde: raie α du sodium (589 nanomètres).

Purifications par HPLC / MS préparative :

- Méthode C

Colonne de phase inverse C18 SunFire (Waters^{MC}) 30 x 100, 5 µ.

Gradient d'acétonitrile (+ 0.07 % TFA) dans l'eau (+ 0.07 % TFA)

T0 : 20 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T1 : 20 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T11.5 : 95 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T15 : 95 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T15.5: 20% acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

Débit : 30 ml/min

Masse : 130_800 UMA= ; ESP+, ESP

- Méthode D

Colonne de phase inverse C18 SunFire (Waters^{MC}) 30 x 100, 5 µ.

Gradient d'acétonitrile (+ 0.07 % TFA) dans l'eau (+ 0.07 % TFA)

T0 : 15 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T1 : 15 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T11 : 90 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T11.5 : 95 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

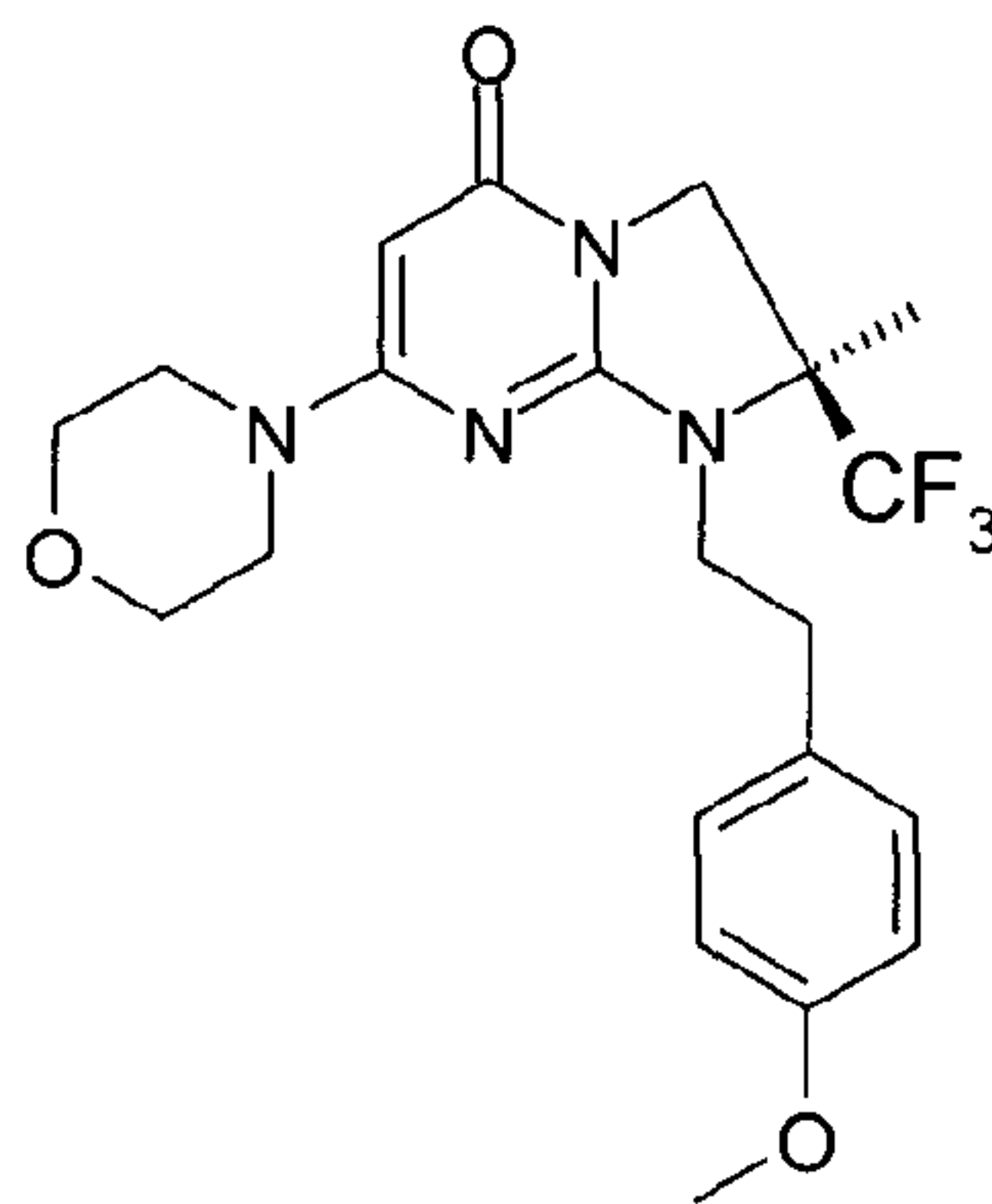
T14 : 95 % acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

T15 : 10% acétonitrile (+ 0.07 % TFA)

Débit : 30 ml/min

Masse : 130_800 UMA= ; ESP+, ESP

Exemple 1 : (S)-1-[2-(4-méthoxy-phényl)-éthyl]-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Stade k: (S)-1-[2-(4-méthoxy-phényl)-éthyl]-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

A une solution de 60 mg de (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dans 3 mL de N,N-diméthylformamide anhydre sont ajoutés, à température ambiante, sous atmosphère d'argon, 20 mg d'hydrure de sodium. Le mélange réactionnel obtenu est alors chauffé à 60°C. On ajoute ensuite 0.04 mL de bromure de 4-méthoxy phénéthyle. Après une heure de chauffage et après contrôle par CCM (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05), la réaction est partielle. On additionne alors 10 mg d'hydrure de sodium et 0.04 mL de bromure de 4-méthoxy phénéthyle et le chauffage est maintenu à 60°C. Après deux heures supplémentaires de chauffage et après contrôle par CCM (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05), la réaction est terminée.

Après refroidissement, on ajoute au mélange obtenu 10 mL d'eau froide et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séparée puis séchée sur sulfate de

magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH: 98/02) pour donner 54 mg de (S)-1-[2-(4-méthoxy-phényl)-éthyl]-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'une meringue blanc cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H

1.52 (s, 3 H) ; 2.79 (m, 1 H) ; 2.95 (m, 1 H) ; 3.30 à 3.60 (m, 6 H) ; 3.65 (t, J=4.9 Hz, 4 H) ; 3.72 (s, 3 H) ; 3.84 (d, J=12.6 Hz, 1 H) ; 4.11 (d, J=12.6 Hz, 1 H) ; 4.88 (s, 1 H) ; 6.87 (d, J=8.6 Hz, 2 H) ; 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2 H)

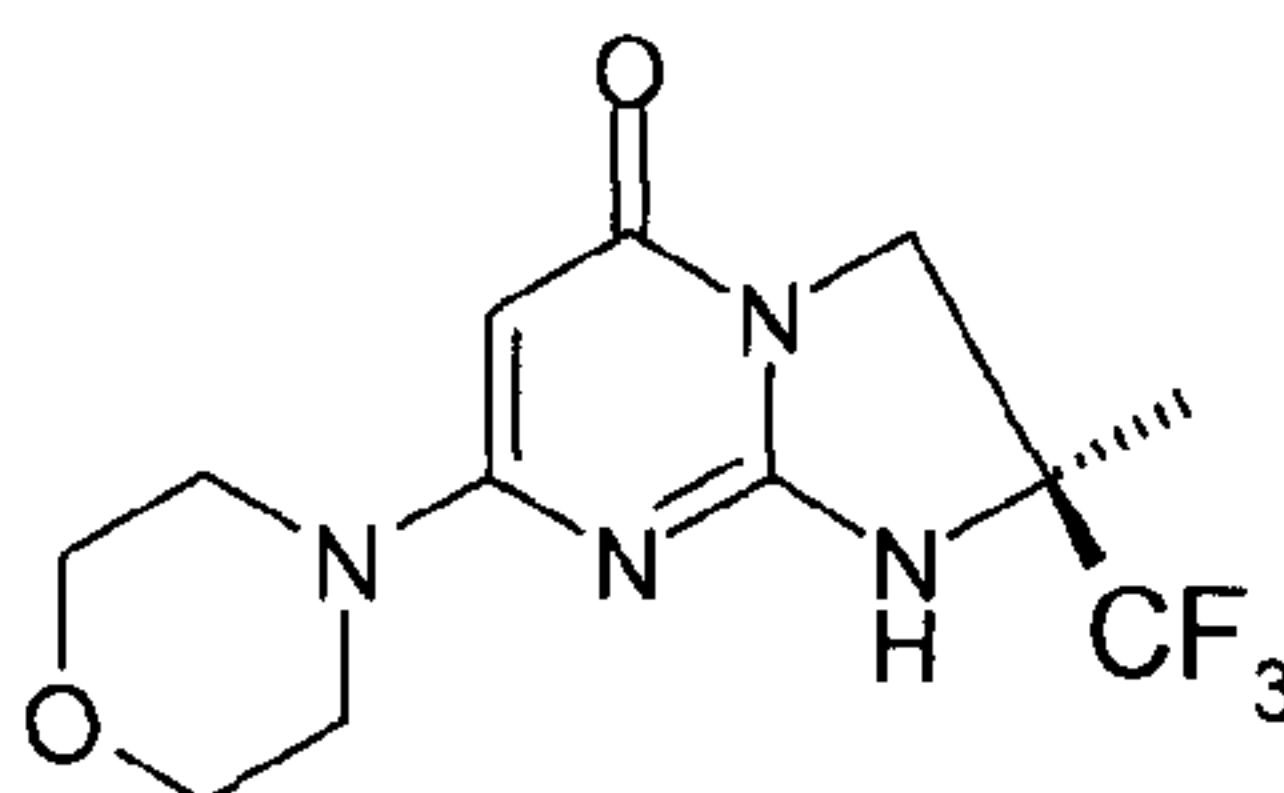
Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,07

[M+H]⁺ : m/z 439

Pouvoir rotatoire : PR= +89 ; C=0.710mg/0.5ML DMSO.

Stade j: (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Un mélange de 2.2 g de (S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dans 60 mL de morpholine est chauffé à 120°C. Après une heure de chauffage et après contrôle par LC/MS, la réaction est terminée.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 30 mL d'eau froide et 150 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est alors séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 2.6 g de (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes:

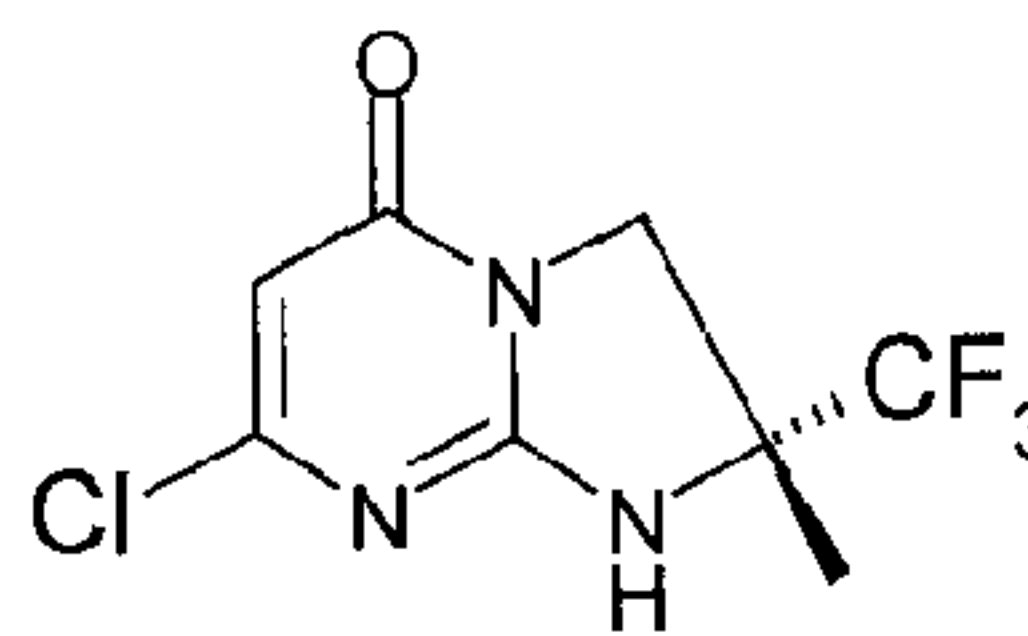
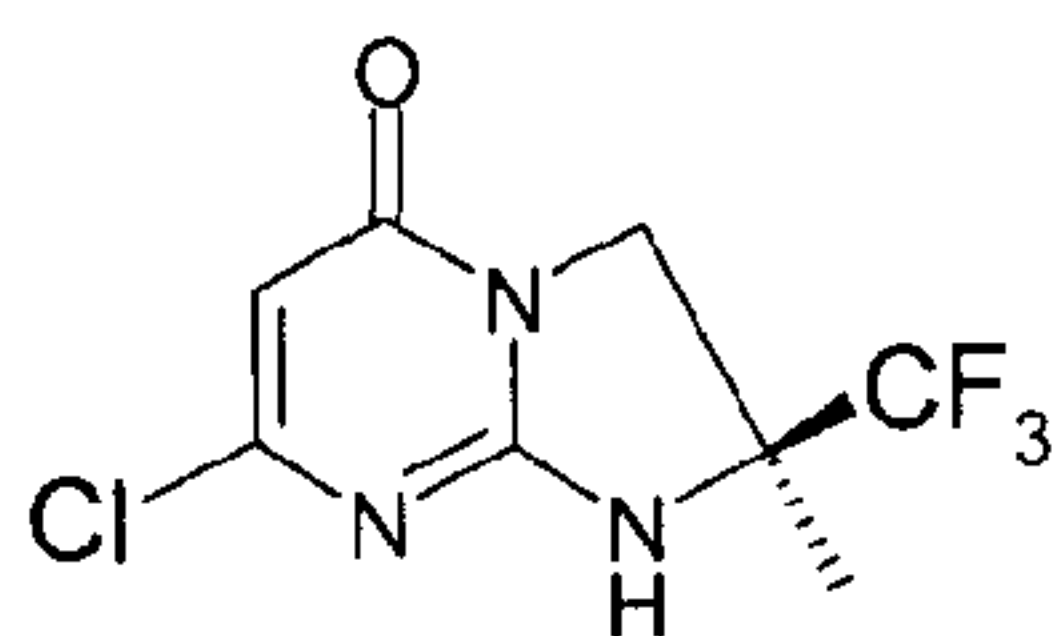
Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 2,53

[M+H]⁺ : m/z 305 ; [M-H]⁻ : m/z 303

Pouvoir rotatoire : PR= -9.0+/-0.6 ; C=1.996710mg/0.5ML DMSO.

Stade i : **(S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



La séparation des deux énantiomères de la 7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (9.22 g) a été réalisée par chromatographie chirale :

phase stationnaire : Chiralpak^{MC} AD ; phase mobile : EtOH (05%) / MeOH (05%) / Heptane (90%).

L'énantiomère dextrogyre est concentré pour obtenir 4.56 g de la (R)- 7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one.

L'énantiomère lévogyre est concentré pour obtenir 4.47 g de la (S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

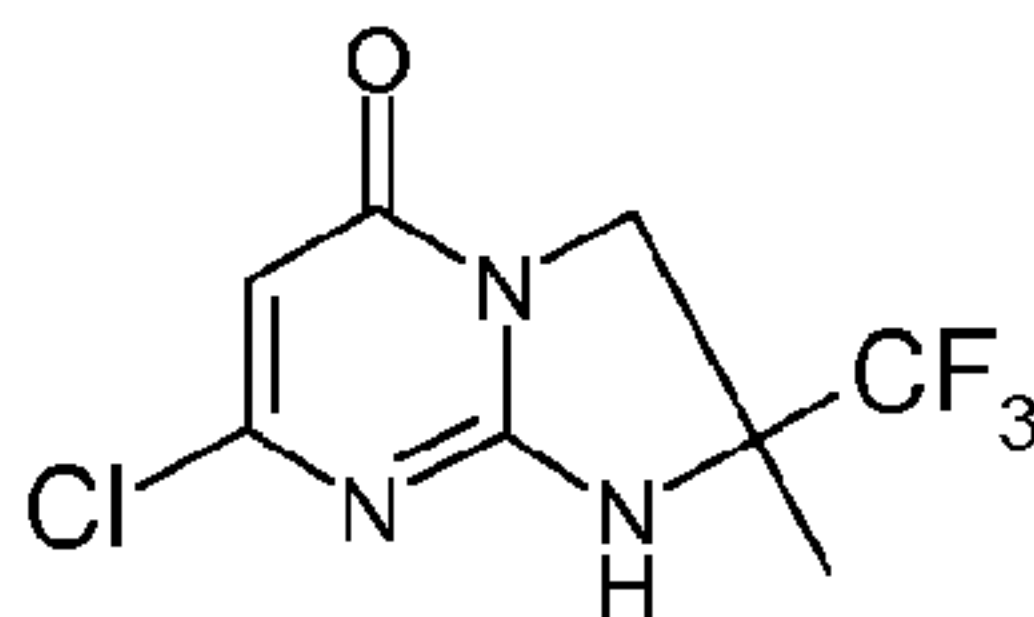
Pouvoir rotatoire : PR= -70.9+/-1.1; C=2.623mg/0.5ML DMSO.

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,51

[M+H]⁺ : m/z 254 ; [M-H]⁻ : m/z 252

Stade h : (R,S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



5 A une suspension de 20 g de (R,S)-7-hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dans 400 mL de 1,2-dichloroéthane sont ajoutés, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, 20 mL d'oxychlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 65°C. Après deux heures d'agitation et après contrôle par LC/MS,
10 la réaction est terminée.

Après refroidissement, le solide jaune pâle formé est filtré pour donner 4.05 g d'un premier lot de produit chloré S1. Le filtrat résultant est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu obtenu repris par 20 mL d'eau froide et 200 mL d'acétate d'éthyle. Sur le mélange obtenu, on additionne de la soude
15 32% jusqu'à pH = 5-6. La phase organique est alors séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner une meringue jaune. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 98/02) pour donner 12.24 g d'un solide S2.

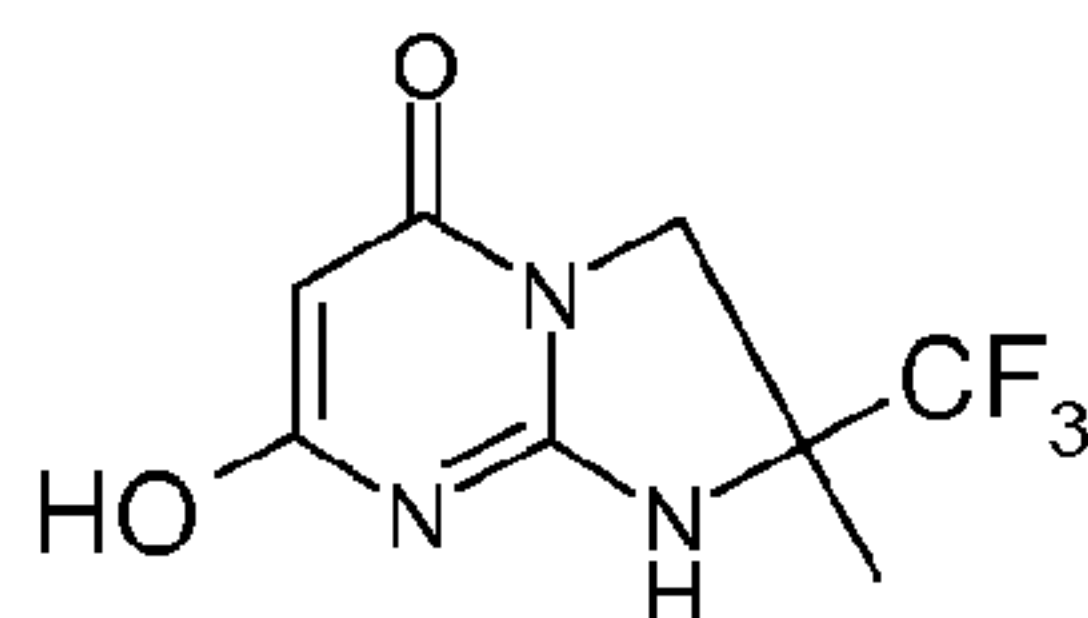
Les deux lots S1 et S2 qui sont identiques en CCM sont réunis pour
20 donner 16.29 g de (R,S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,51

[M+H]⁺ : m/z 254 ; [M-H]⁻ : m/z 252

25 **Stade g : (R,S)-7-hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



Sur un mélange de 20.4 g de malonate de diéthyle dans 320 mL de méthanol, sont ajoutés 31.6 g de bromhydrate de 4-méthyl-4-trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine et 13.7 g de méthylate de sodium. Le mélange

5 résultant est porté au reflux pendant 18 heures.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 100 ml d'eau froide. A la suspension épaisse résultante, on additionne de l'acide chlorhydrique 25% jusqu'à pH=5. La suspension obtenue est agitée dans un bain de glace

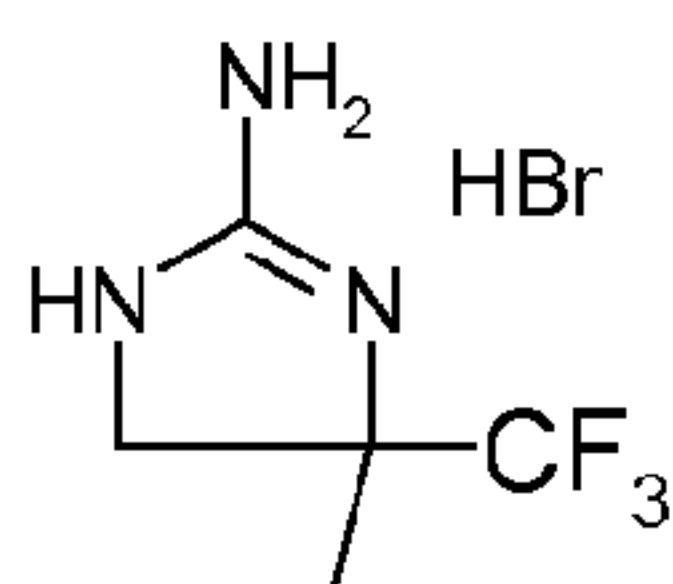
10 pendant deux heures puis filtrée sur verre frité. L'insoluble est rincé avec de l'eau (2 fois 15 ml) puis séché pour donner 30 g de (R,S)-7-hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode B

15 Temps de rétention Tr (min) = 1,29

[M+H]⁺ : m/z 236 ; [M-H]⁻ : m/z 234

Stade f : Bromhydrate de (R,S)-4-méthyl-4-trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine



20 Sur une solution refroidie à 5°C de 5 g de (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine dans 30 mL d'eau, sont additionnés, par petit morceaux, 3.72 g de bromure de cyanogène tout en maintenant la température entre 5 et 10°C. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est laissé à 5°C pendant 30 minutes. Le bain de glace est ensuite retiré et le

25 mélange réactionnel agité à température ambiante pendant 3 heures.

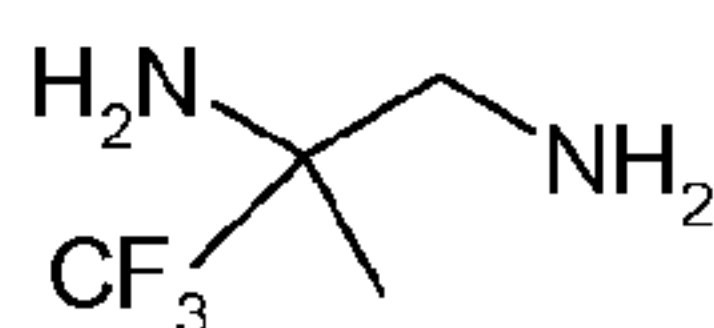
Le mélange réactionnel est alors concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris 2 fois avec 200 ml d'EtOH, puis 2 fois avec 200 ml de toluène, avec à chaque fois évaporation à sec. Le solide résultant est trituré avec de l'éther éthylique puis filtré pour donner 7 g du bromhydrate de
 5 (R,S)-4-méthyl-4-trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

[M+H]⁺: m/z = 168.

Stade e : (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine

10



15

Dans un ballon, on introduit 27 g du chlorhydrate de la (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, 15 mL d'eau et 400 mL d'éther éthylique. Sous agitation magnétique, on additionne, goutte à goutte, sur le mélange obtenu, 25 mL de soude 32% jusqu'à pH=12. La phase aqueuse
 est alors décantée puis extraite par 4 fois 200 ml d'éther éthylique.

20

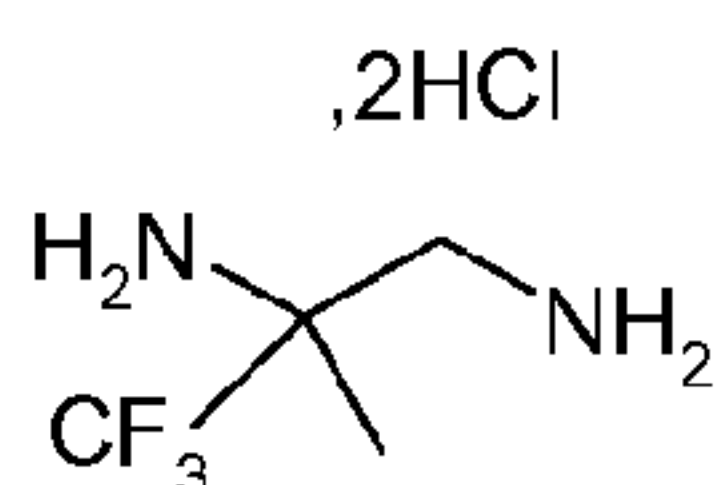
Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (300 mbar / température du bain = 25°C) pour donner 21.9 g de (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, sous forme d'une huile jaune clair, dont les
 caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

[M+H]⁺: m/z = 143.

Stade d : Dichlorhydrate de la (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, 2HCl

25



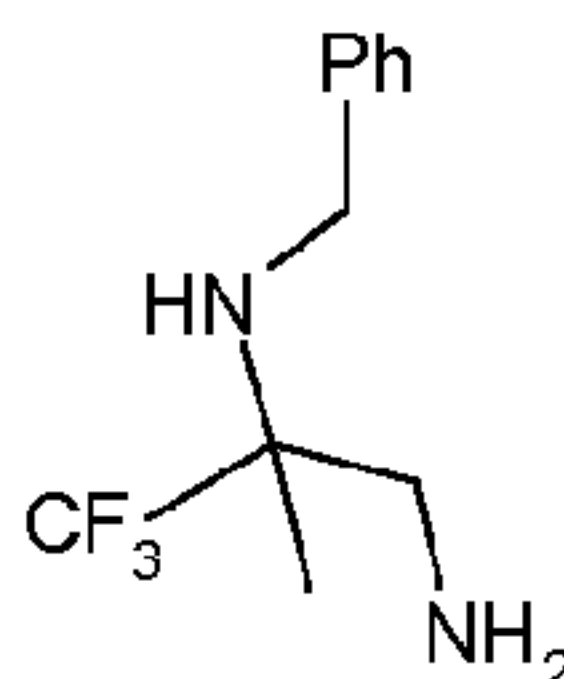
Dans un autoclave, on introduit 8 g d'hydroxyde de palladium à 20%, 58 g de la (R,S)-N-benzyl-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine dans 200 ml de méthanol et 183 ml d'acide chlorhydrique 3N. Le mélange résultant est hydrogéné à une pression d'hydrogène de 5 bars, à 22 °C, pendant 48 heures.

Le mélange résultant est alors filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris 2 fois avec 300 ml d'EtOH, puis 2 fois avec 300 ml de toluène, avec évaporation à sec à chaque fois. On obtient ainsi 50 g du dichlorhydrate de la (R,S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, sous forme d'une meringue blanc cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

[M+H]⁺: m/z = 143

Stade c : (R,S)-N-benzyl-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine



Dans un tricol sous argon, sont additionnés par petites portions, sur une solution de 23 g de (R,S)-N-benzylamino-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propionitrile dans 1000 mL d'éther éthylique anhydre refroidie à 4 °C, 15.5 g d'hydrure de lithium aluminium. Un fort dégagement gazeux avec élévation de la température à 8°C est observé.

A la fin de l'addition, on laisse la température remonter à l'ambiante et on laisse le mélange sous agitation à température ambiante, pendant 18h. Le mélange réactionnel résultant est refroidi à 4°C avant ajout de 20 ml d'eau, goutte à goutte et très lentement. On observe un fort dégagement gazeux avec élévation de la température jusqu'à 12°C.

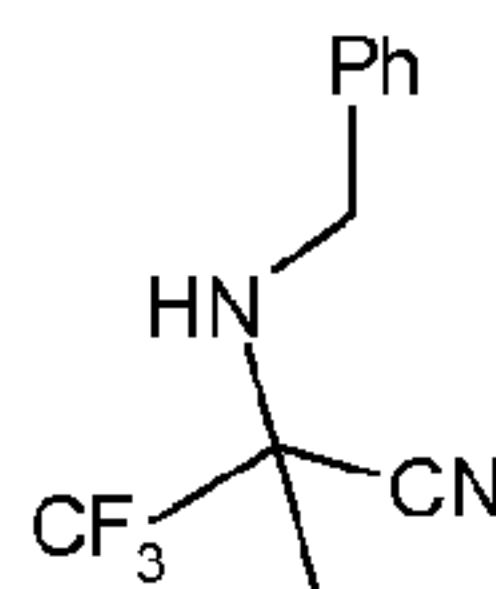
Toujours à 4°C, on additionne, goutte à goutte et très lentement, sur le mélange obtenu, 20 ml de potasse à 15% puis, toujours goutte à goutte et très lentement, 40 ml d'eau.

Le précipité blanc résultant est filtré et le filtrat séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite pour donner 22.5 g de la (R,S)-N-benzyl-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, sous forme d'une huile incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

[M+H]⁺: m/z = 233

10 **Stade b : 2-benzylamino-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propionitrile**



Dans un tricol sous argon, on additionne, goutte à goutte, à une solution de 80 g de (R,S)-N-benzyl-[2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éth-(E)-ylidène]-amine dans 800 mL de dichlorométhane, refroidie à -70 °C, 59.17 g de cyanure de triméthysilyle puis, goutte à goutte, 84.65 g de trifluoro étherate de bore. La température monte à -63°C et la solution devient orange. Aprsè addition, le mélange réactionnel est agité à -63°C pendant 30 mn.

Le bain de carboglace est alors retiré pour laisser la température remonter à l'ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

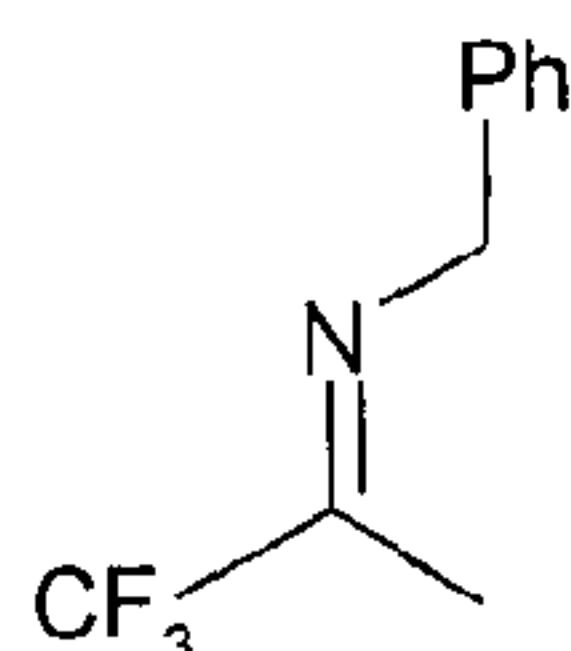
On additionne alors sur le mélange résultant une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH = 8. La phase organique est alors séparée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur silice (éluant : dichlorométhane /cyclohexane : 25/75) pour donner 48 g du (R,S)-2-benzylamino-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propionitrile, sous forme d'une huile incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse :

les spectres ont été réalisés par impact électronique sur appareil WATERS^{MC} GCT of (introduction directe sans LC).

EI : [M] +. : m/z 228 ; m/z 91 (pic de base)

Stade a : benzyl-[2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éth-(E)-ylidène]-amine



Dans un tricol, on additionne, goutte à goutte, sur une solution de 157 g de trifluoroacétone dans 600 mL de toluène, refroidie à 5°C, 100 g de benzylamine. La température monte à 25°C.

On ajoute alors en une seule fois 9.4 g de para-toluène sulfonate de pyridinium. Le mélange réactionnel résultant est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Un réfrigérant surmonté d'un Dean-Stark^{MC} est alors installé et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures, durant lesquelles on recueille 25 ml d'eau.

Après refroidissement, le solide formé est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 150 g de la [2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éth-(E)-ylidène]-amine, sous forme d'un liquide incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes:

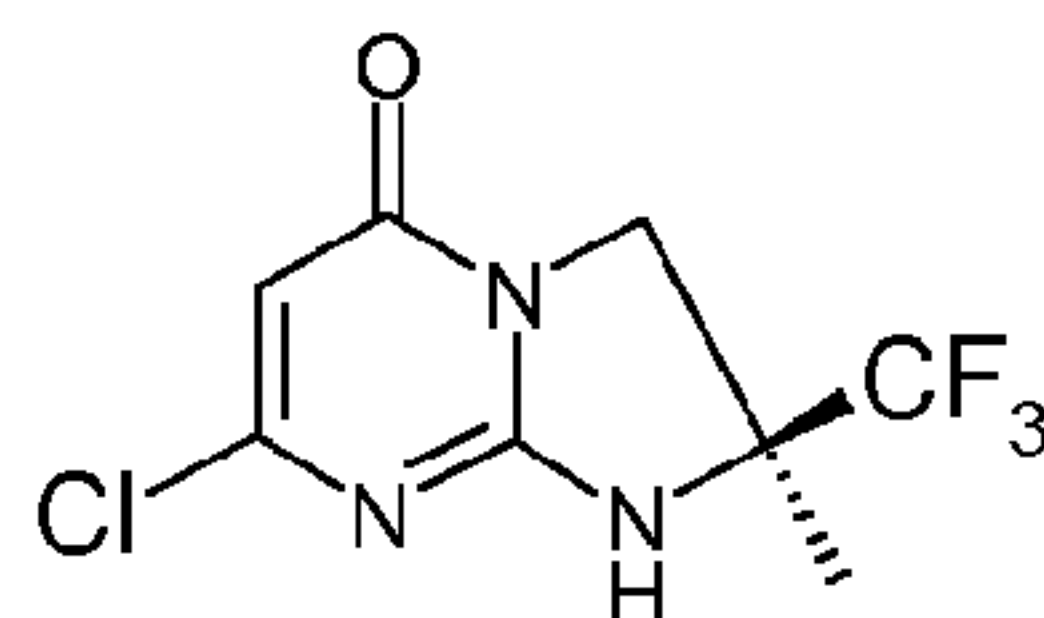
Spectrométrie de Masse:

Les spectres ont été réalisés par impact électronique sur appareil WATERS^{MC} GCTof (introduction directe sans LC).

EI : [M] +. : m/z 201; m/z 91 (pic de base)

Alternativement, la (S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one peut être préparée de la façon suivante :

Stade h' : (S)- 7-Chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



A une suspension de 5.6 g de (S)-7-hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dans 100 mL de 1,2-dichloroéthane, sont ajoutés, à température ambiante et sous atmosphère
5 d'argon, 11 mL d'oxychlorure de phosphore. Le mélange résultant est alors chauffé à 70°C. Après deux heures d'agitation et après contrôle par LC/MS, la réaction est terminée.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 5 mL d'eau froide et 200 mL
10 d'acétate d'éthyle. Sur le mélange obtenu, on additionne de la soude 32% jusqu'à pH = 6. La phase organique est alors séparée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 6 g de la (S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectrométrie de Masse :

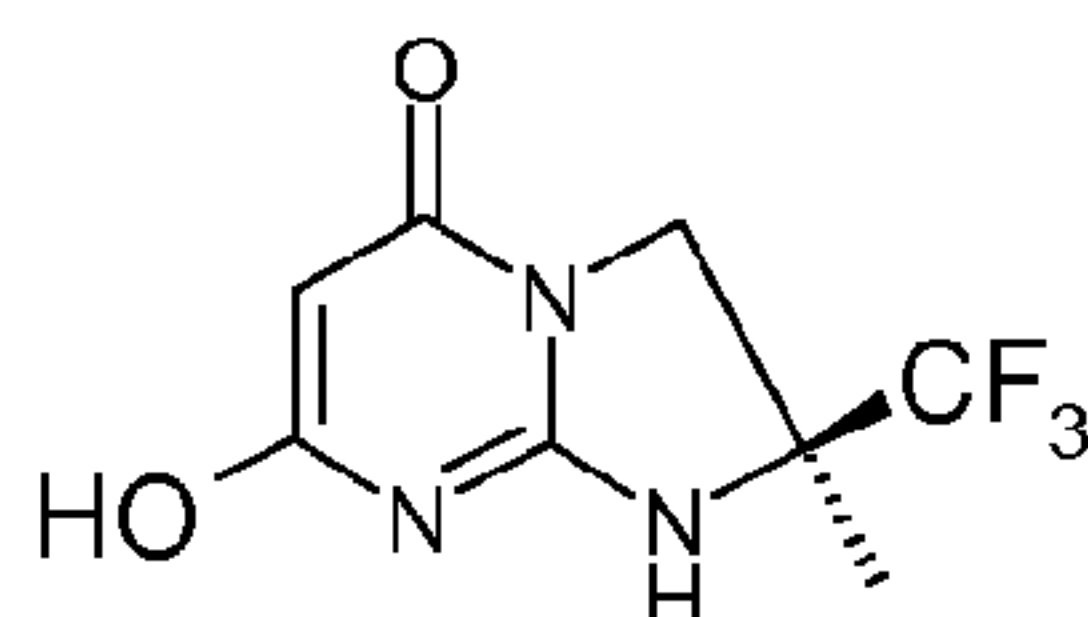
Méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,51

[M+H]⁺ : m/z 254 ; [M-H]⁻ : m/z 252

Pouvoir rotatoire : PR= -64.8 +/-1.1; C=2.2mg/0.5ML DMSO.

20 **Stade g' : (S)-7-Hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



Sur un mélange de 5.4 g de malonate de diéthyle dans 50 mL de méthanol, sont ajoutés 8.4 g du bromhydrate de la (S)-4-méthyl-4-

trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine et 2.16 g de méthylate de sodium.

Le mélange résultant est porté au reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange obtenu est concentré à sec sous pression
5 réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 20 ml d'eau froide pour obtenir une suspension épaisse sur laquelle on additionne de l'acide chlorhydrique 25% jusqu'à pH=5.

La suspension résultante est agitée dans un bain de glace pendant deux heures puis filtrée sur verre fritté. L'insoluble obtenu est rincé avec de
10 l'eau (2 fois 4 ml) puis séché pour donner 5.6 g de la (S)-7-hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

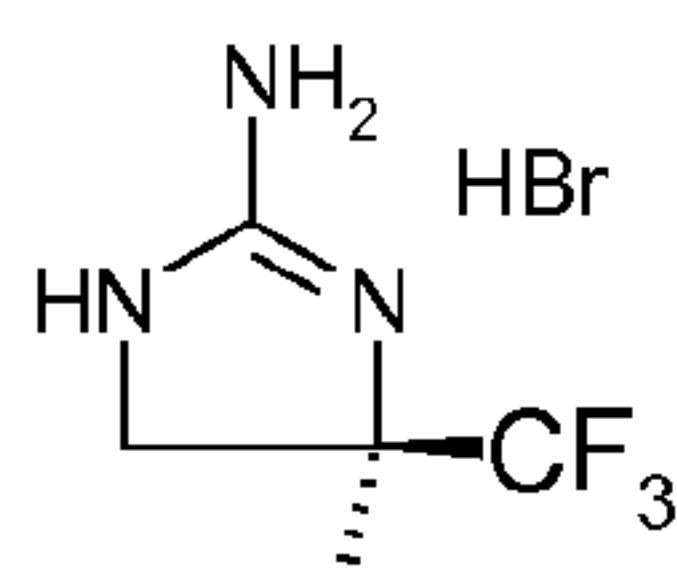
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,32

15 [M+H]⁺ : m/z 236 ; [M-H]⁻ : m/z 234

Pouvoir rotatoire : PR= -5.6+/-0.6; C=1.789mg/0.5ML MeOH.

Stade f' : Bromhydrate de la (S)-4-méthyl-4-trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine



20 Sur une solution refroidie à 5°C de 2.3 g de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine dans 10 mL d'eau, on additionne, par petits morceaux, 1.7 g de bromure de cyanogène tout en maintenant la température entre 5 et 10°C. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est laissé à 5°C
25 pendant 30 minutes. Le bain de glace est alors retiré et le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 3 heures.

Le mélange résultant est alors concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris 2 fois avec 100 ml d'éthanol, puis 2 fois avec 100 ml de toluène, avec à chaque fois évaporation à sec. Le solide obtenu est trituré avec de l'éther éthylique puis filtré pour donner 4.5 g du bromhydrate de la
 5 (S)-4-méthyl-4-trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylidène amine, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

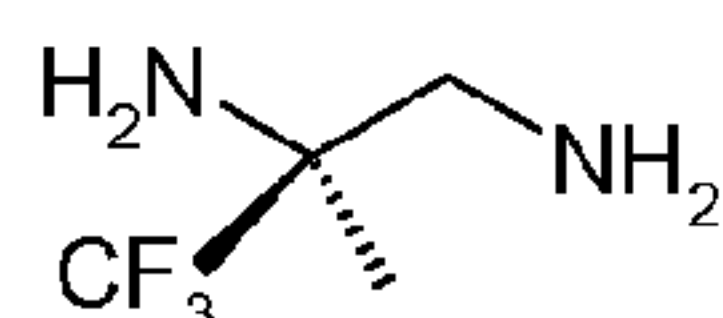
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,14

[M+H]⁺ : m/z 168

10 Pouvoir rotatoire : PR= -5.2+/-0.3; C=4.909mg/0.5ML DMSO.

Stade e' : (S)-3,3,3-Trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine



Dans un ballon, on introduit 4.8 g du chlorhydrate de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, 2.5 mL d'eau et 100 mL d'éther
 15 éthylique. On additionne, goutte à goutte, sur le mélange résultant, 4.5 mL de soude à 32% jusqu'à pH=12. La phase aqueuse est ensuite décantée puis extraite par 4 fois 200 ml d'éther éthylique.

Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (300 mbar /
 20 température du bain = 25°C) pour donner 2.3 g de la 3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, sous forme d'une huile jaune clair, dont les caractéristiques sont les suivantes :

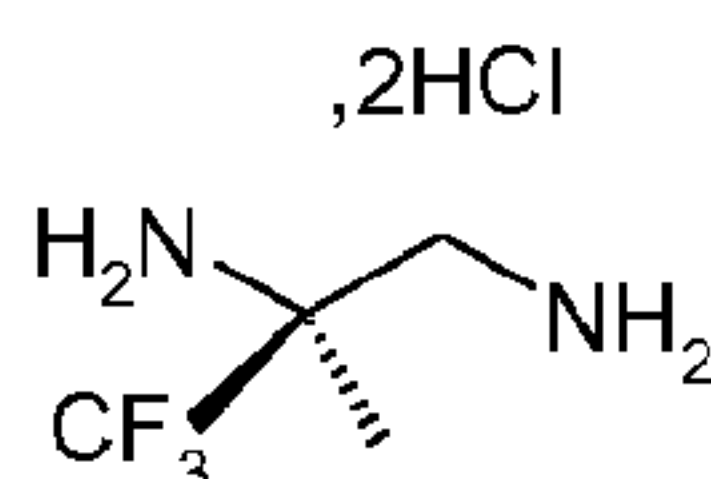
Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 0,34

25 [M+H]⁺ : m/z 143; pic de base : m/z 126

Pouvoir rotatoire : PR= -4.3+/-0.6; C=1.778mg/0.5ML DMSO.

Stade d' : Dichlorhydrate de la (S)-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine



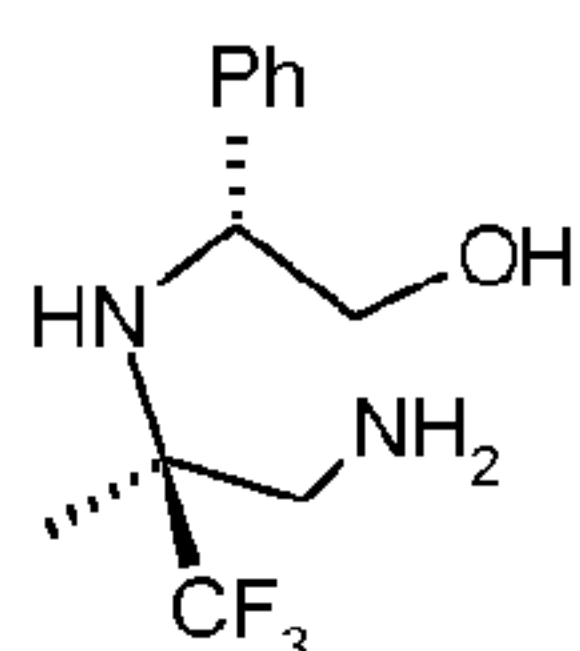
Dans un autoclave, on hydrogène à 22°C, sous une pression
 5 d'hydrogène de 5 bars et pendant 18 heures, un mélange de 7 g de (R)-2-
 ((S)-1-aminométhyl-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthylamino)-2-phényl-éthanol
 dans 40.5 mL de méthanol, 23.5 mL d'acide chlorhydrique 3 N et 0.94 g du
 Pd(OH)₂/C (20% w/w). Le mélange obtenu est ensuite filtré et le filtrat
 évaporé à sec. L'huile obtenue est reprise par une solution d'acide
 10 chlorhydrique 3 N (50 mL). Le mélange obtenu est extrait avec de l'éther
 diéthylique (3 x 50 mL). La phase aqueuse est ensuite évaporée à sec, repris
 avec du méthanol puis évaporé de nouveau à sec. Le solide jaunâtre obtenu
 est séché sous vide pour conduire à 5.54 g (79%) du dichlorhydrate de la (S)-
 3,3,3-trifluoro-2-méthyl-propane-1,2-diamine, sous forme d'un solide blanc
 15 cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : 1.55 (s, 3 H), 3.40 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.51 (d, J = 14.6 Hz, 1 H).

RMN ¹⁹F (400 MHz, D₂O) : - 81.08 (non calibré avec C₆F₆)

[α]_D : + 4.65 (C 2.2, CH₃OH)

20 **Stade c' : (R)-2-((S)-1-Aminométhyl-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthylamino)-2-phényl-éthanol**



Dans un tricol sous argon, on additionne, par petites portions, 1.6 g
 d'hydrure de lithium aluminium, sur une solution refroidie à 4 °C, de 2.5 g de
 25 (S)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hydroxy-1-phényl-éthylamino)-2-méthyl-

propionitrile dans 250 mL d'éther éthylique anhydre. On observe un fort dégagement gazeux avec élévation de la température à 8°C.

A la fin de l'addition, on laisse la température remonter à l'ambiante puis on laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 18h. Le mélange
5 obtenu est refroidi à 4°C avant ajout, goutte à goutte et très lentement, de 2 ml d'eau. On observe un fort dégagement gazeux avec élévation de la température jusqu'à 12°C.

Au mélange résultant maintenu à 4°C, on additionne, goutte à goutte et très lentement, 2 ml de potasse à 15% puis, toujours goutte à goutte et
10 très lentement, 4 ml d'eau.

Le précipité blanc formé est filtré et le filtrat obtenu séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite pour donner 2.2 g de la (R)-2-((S)-1-aminométhyl-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthylamino)-2-phényl-éthanol dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,43

[M+H]⁺ : m/z 263

Pouvoir rotatoire : PR= -51.2+/-1.3; C=1.576 mg/0.5ML DMSO.

20 **Stade b' : (S)-3,3,3-Trifluoro-2-((R)-2-hydroxy-1-phényl-éthylamino)-2-méthyl-propionitrile**



Dans un tricol sous argon, on additionne, goutte à goutte, sur une solution refroidie à 0 °C de 5.3 g de (R)-2-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-oxazolidine dans 100 mL de dichlorométhane, 3.4 g de cyanure de triméthysilyle, puis, goutte à goutte, 4.9 g de trifluoro étherate de bore. Le
25 bain froid est ensuite retiré pour laisser la température remonter à l'ambiante. Le mélange résultant est laissé sous agitation à température ambiante

pendant 18 heures avant addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH = 8. La phase organique est séparée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant :
 5 cyclohexane/AcOEt : 80/20) pour donner 3 g du (R)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hydroxy-1-phényl-éthylamino)-2-méthyl-propionitrile, sous forme d'une huile incolore et 2.5 g du (S)-3,3,3-trifluoro-2-((R)-2-hydroxy-1-phényl-éthylamino)-2-méthyl-propionitrile, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont :

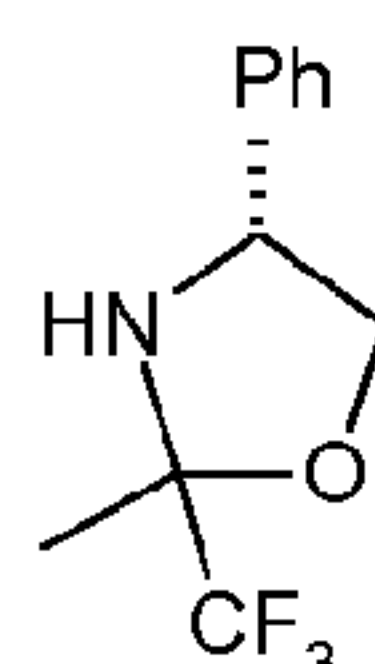
10 Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,86

[M+H]⁺ : m/z 259 ; [M-H+HCO₂H]⁻ : m/z 303

Pouvoir rotatoire : PR = -89.0±1.4; C=2.440mg/0.5ML CHCl₃ et PR = -77.6±1.4; C=1.818mg/0.5ML DMSO.

15 **Stade a' : (R,S)-2-Méthyl-4-(R)-phényl-2-trifluorométhyl-oxazolidine**



Dans un tricol surmonté d'un Dean-Stark, on additionne sur une solution de 5 g de trifluoroacétone dans 180 mL de toluène, 4.8 g de (R)-phénylglycinol puis, en une seule fois, 0.8 g d'acide para-toluène sulfonate de pyridinium. Le mélange obtenu est ensuite chauffé au reflux pendant 18
 20 heures durant lesquelles on recueille 0.3 mL d'eau.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur silice (éluant : dichlorométhane) pour donner 5.3 g de la (R,S)-2-méthyl-4-(R)-phényl-2-
 25 trifluorométhyl-oxazolidine, sous forme d'un liquide incolore, dont les caractéristiques sont les suivantes :

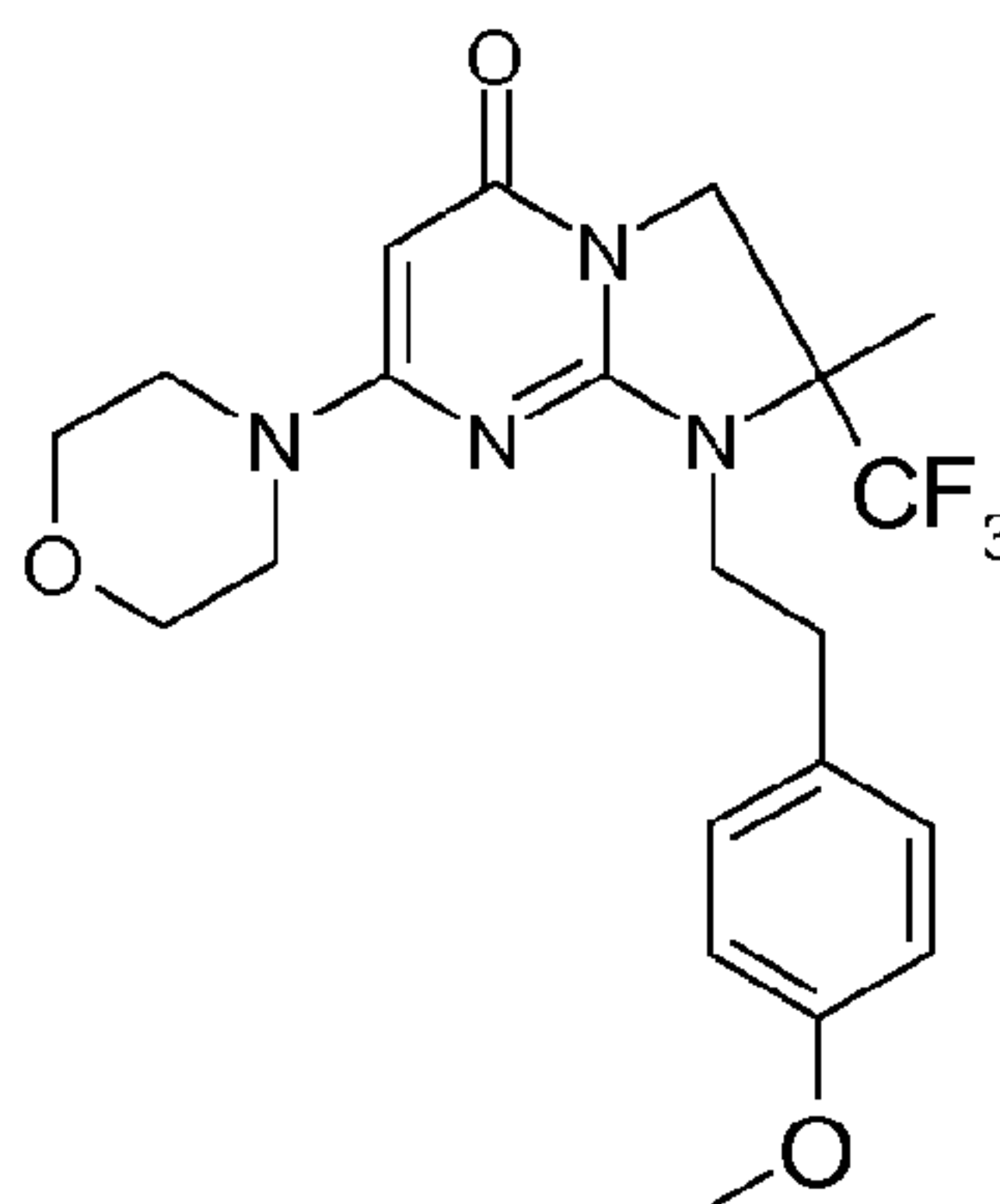
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,96

[M+H]⁺ : m/z 232

Pouvoir rotatoire : PR= -23.4+/-0.8; C=1.794mg/0.5ML CH₃OH.

Exemple 2 : (R,S)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 120 mg de la (R,S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (préparée en suivant le protocole de l'exemple 1j mais à partir de la (R,S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one décrite dans l'exemple 1h) et de 420 mg de bromure de 4-méthoxy phénéthyle. Après purification par chromatographie sur silice (éluant : gradient de 0% à 20% de l'éluant CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 dans le dichlorométhane), on obtient 80 mg de la (R,S)-1-[2-(4-méthoxy-phényl)-éthyl]-2,6-diméthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H:

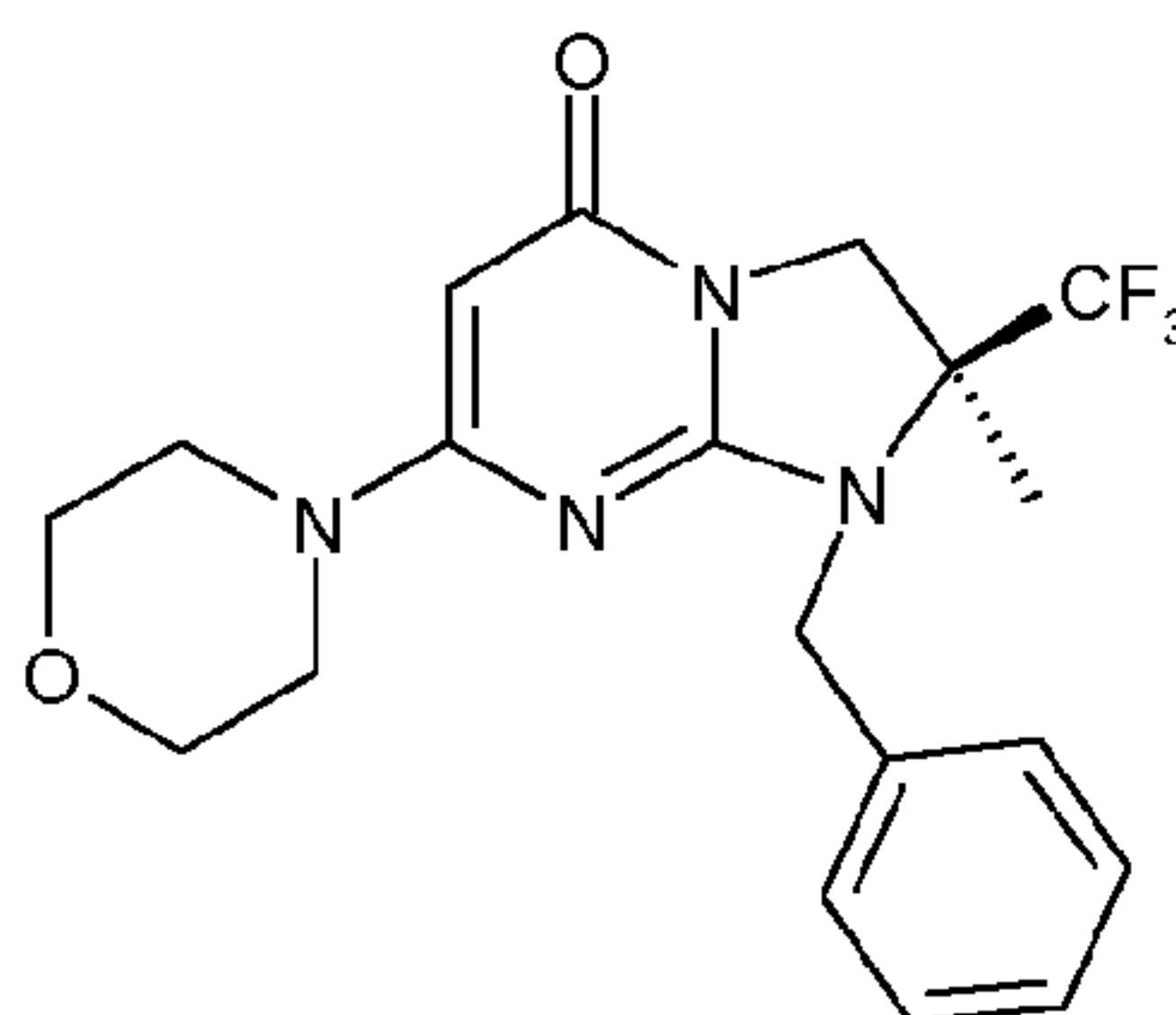
1,52 (s large, 3 H) ; 2,73 à 2,84 (m, 1 H) ; 2,90 à 3,01 (m, 1 H) ; 3,36 à 3,59 (m, 6 H) ; 3,61 à 3,68 (m, 4 H) ; 3,72 (s, 3 H) ; 3,84 (d large, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,88 (s, 1 H) ; 6,87 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,96

[M+H]⁺ : m/z 439

Exemple 3 : (S)-1-Benzyl-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



5

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 281 mg de bromure de benzyle, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium et en ajoutant 10 mg de chlorure de benzyl triéthylammonim (BTEAC). Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/02), on obtient 70 mg de la (S)-1-benzyl-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre RMN 1H:

1.60 (s, 3 H) ; 3.34 (m partiellement masqué, 4 H) ; 3.54 (m, 4 H) ; 3.97 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.16 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.57 (d, J=16.4 Hz, 1 H) ; 4.77 (d, J=16.4 Hz, 1 H) ; 4.89 (s, 1 H) ; 7.20 à 7.45 (m, 5 H)

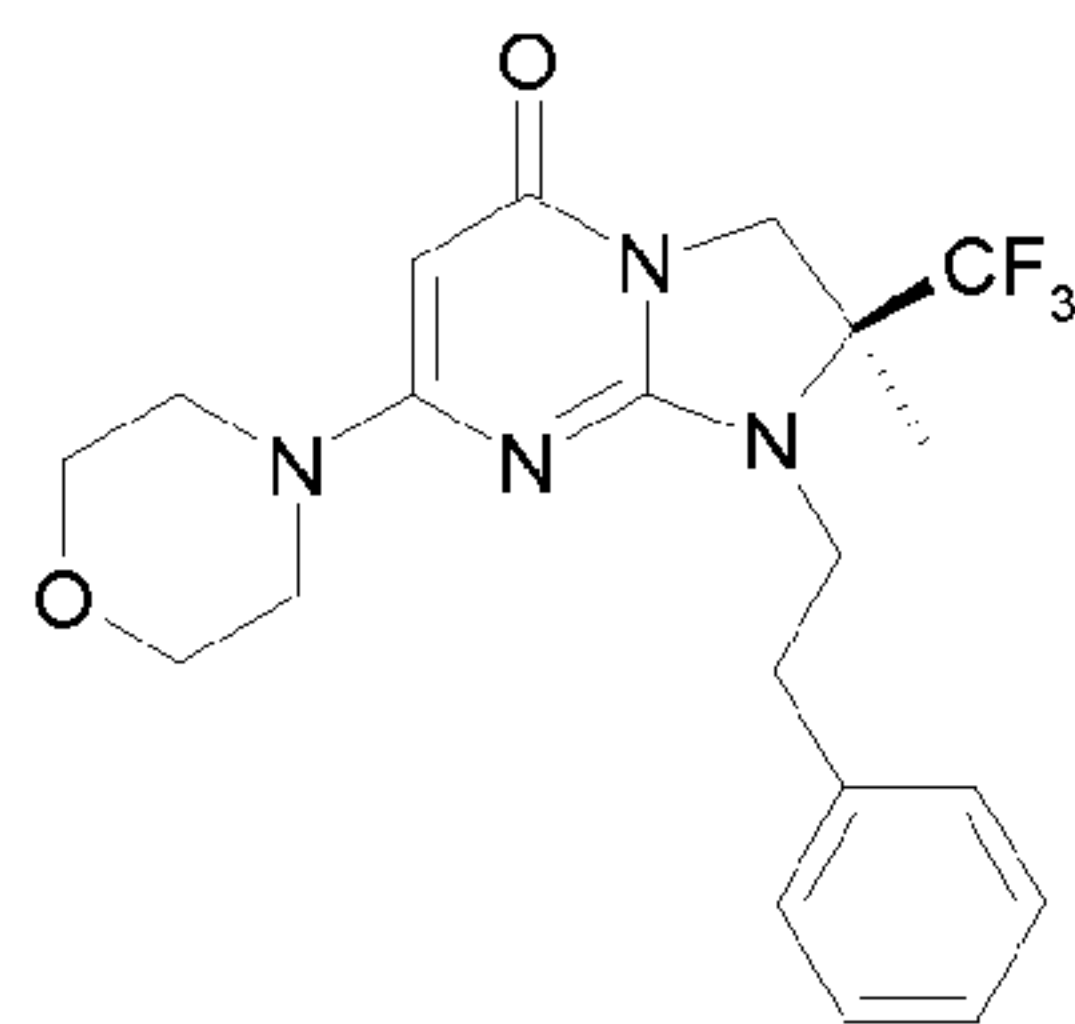
Spectrométrie de Masse : méthode B

20 Temps de rétention Tr (min) = 3,89

[M+H]⁺ : m/z 395

Pouvoir rotatoire : PR= -20.9+/-0.8; C=1.829mg/0.5ML DMSO.

Exemple 4 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-phénéthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 304 mg du (2-bromoéthyl)benzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium et, en ajoutant 10 mg de chlorure de benzyl triéthylammonim (BTEAC). Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/02) on obtient 120 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-phénéthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz, en ppm , DMSO-d6) : 1.52 (s, 3 H) ; 2.79 à 2.91 (m, 1H) ; 2.97 à 3.08 (m, 1 H) ; 3.40 à 3.51 (m, 5 H) ; 3.54 à 3.68 (m, 1 H) ; 3.64 (t, J=4.8 Hz, 4 H) ; 3.84 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.11(d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.88 (s, 1 H) ; 7.20 à 7.26 (m, 3 H) ; 7.27 à 7.37 (m, 2 H)

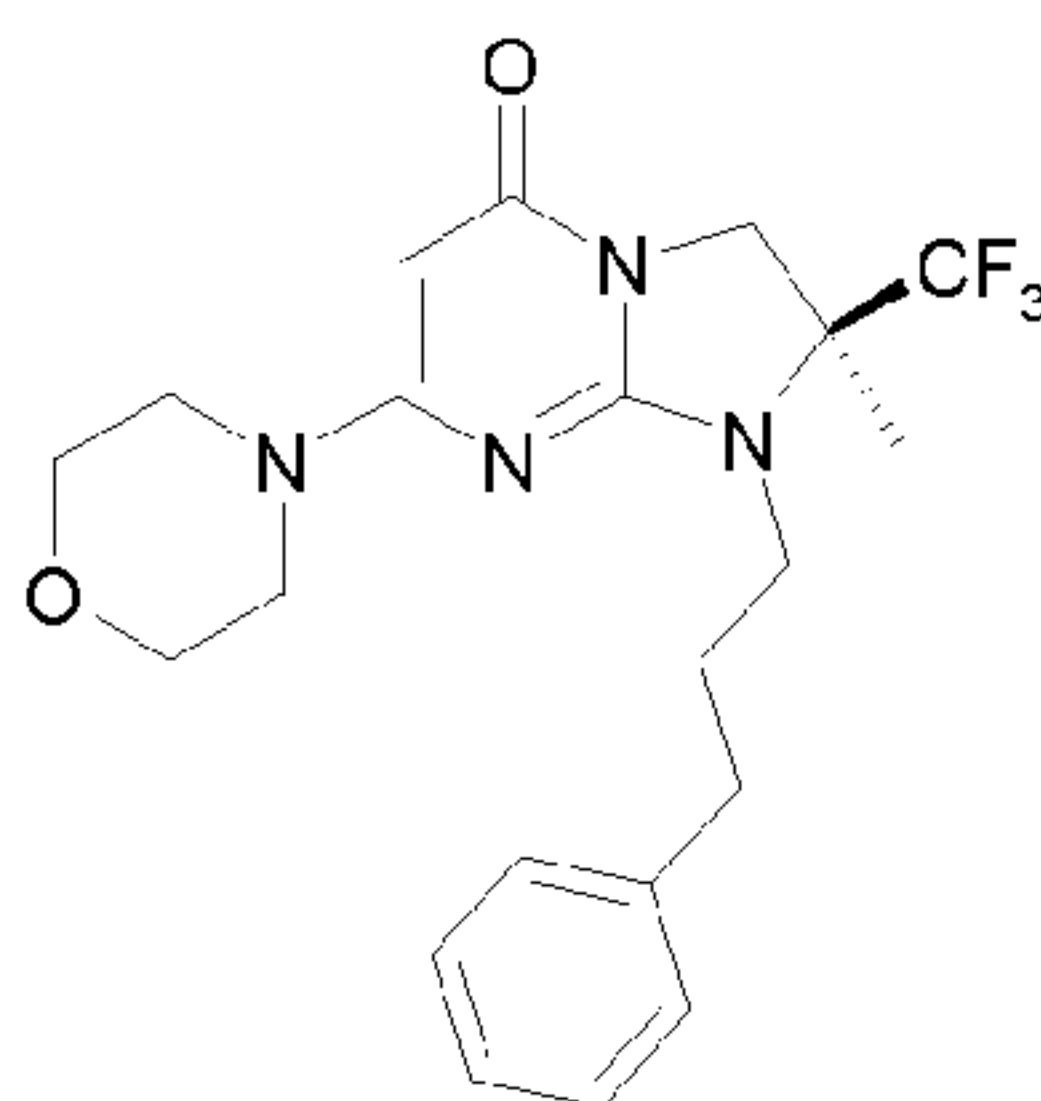
Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,14

[M+H]⁺ : m/z 409

Pouvoir rotatoire : PR= -34.8+/-0.8; C=2.558mg/0.5ML DMSO.

Exemple 5 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(3-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 131 mg du 1-bromo-3-phényl propane, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 97/03), on obtient 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(3-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre RMN 1H :

1.61 (s, 3 H) ; 1.83 à 2.02 (m, 2 H) ; 2.62 (t, J=7.3 Hz, 2 H) ; 3.26 à 3.42 (m partiellement masqué, 6 H) ; 3.56 à 3.62 (m, 4 H) ; 3.86 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.08(d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.82 (s, 1 H) ; 7.14 à 7.23 (m, 3 H) ; 7.24 à 7.33 (m, 2 H).

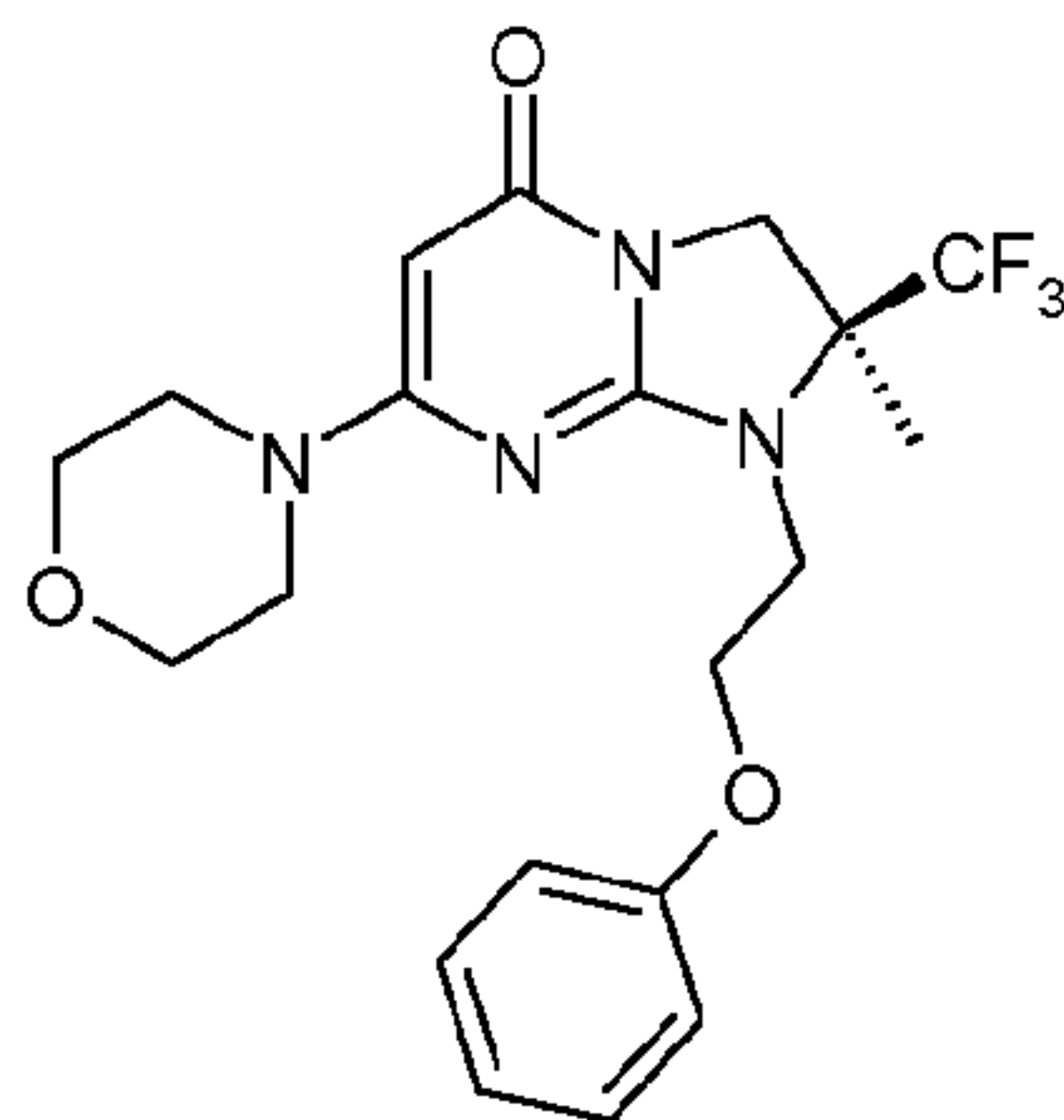
15 Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,27

[M+H]⁺ : m/z 423

Pouvoir rotatoire : PR= -1.5+/-0.4; C=2.576mg/0.5ML DMSO.

20 **Exemple 6 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(2-phénoxy-éthyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one.**



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 143 mg de l'éther de (2-bromoéthyl)phényl, en remplaçant l'hydrure de sodium par le

25

carbonate de césium. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 97/03), on obtient 124 mg du (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(2-phénoxy-éthyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre RMN 1H :

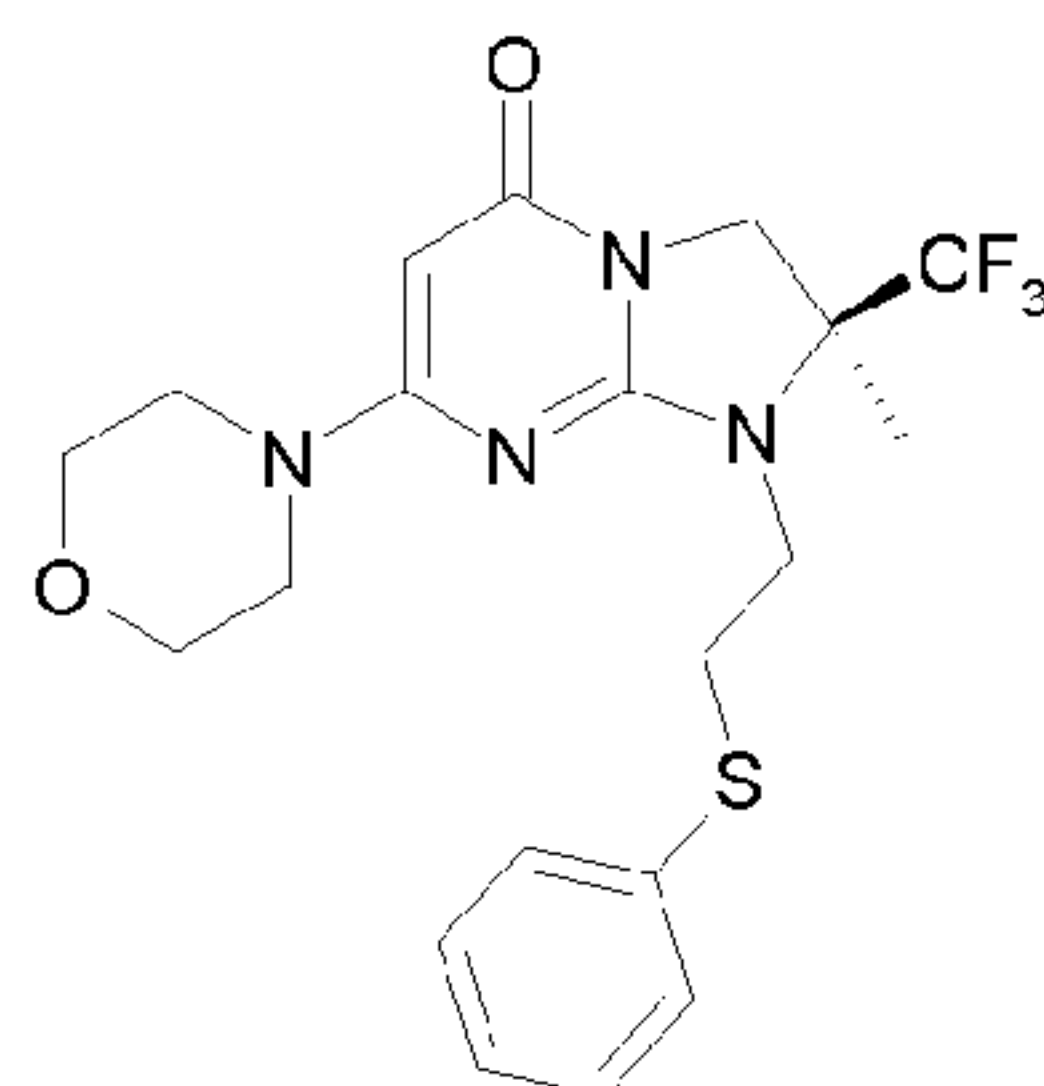
1.69 (s, 3 H) ; 3.35 à 3.44 (m, 4 H) ; 3.59 (t, J=4.7 Hz, 4 H) ; 3.63 à 3.73 (m, 1 H) ; 3.74 à 3.86 (m, 1 H) ; 3.92 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.10 à 4.30 (m, 3 H) ; 4.88 (s, 1 H) ; 6.83 à 7.00 (m, 3 H) ; 7.24 à 7.32 (m, 2 H).

Spectrométrie de Masse : méthode A

10 Temps de rétention Tr (min) = 0,95

[M+H]⁺ : m/z 425

Exemple 7 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(2-phénylsulfanyl-éthyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



15 Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 143 mg du sulfure de 2-bromoéthyl phényl, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium. Après purification par chromatographie sur colonne de
20 silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 97/03), on obtient 96 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(2-phénylsulfanyl-éthyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

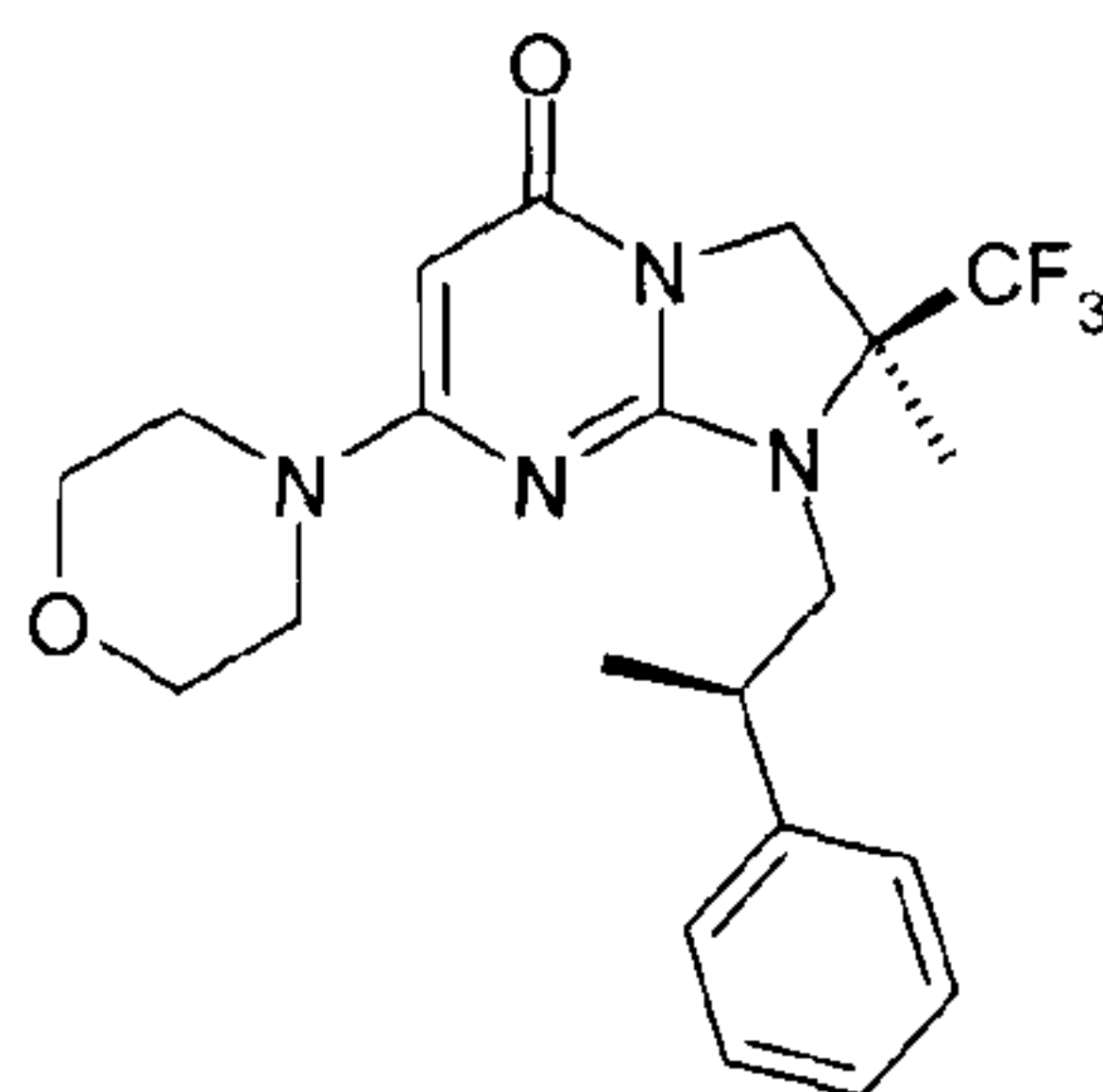
1.62 (s, 3 H) ; 3.05 à 3.17 (m, 1 H) ; 3.20 à 3.34 (m, 5 H) ; 3.40 à 3.51 (m, 1 H) ; 3.55 à 3.64 (s, 5 H) ; 3.83 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.10 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.86 (s, 1 H) ; 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1 H) ; 7.34 (t, J=7.5 Hz, 2 H) ; 7.44 (d, J=7.5 Hz, 2 H).

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,01

[M+H]⁺ : m/z 441

Exemple 8 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((R)-2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 143 mg du 1-bromo-2-phényl propane, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 97/03), on obtient 100 mg de (2S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((R et S)-2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one.

La séparation des deux diastéréoisomères de la (2S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one a été réalisée par chromatographie chirale :

phase stationnaire : Chiralpak^{MC} AD, phase mobile: EtOH (04%) / MeOH (01%) / Heptane (95%).

Le premier diastéréoisomère est concentré pour donner 17 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((R)-2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-

dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

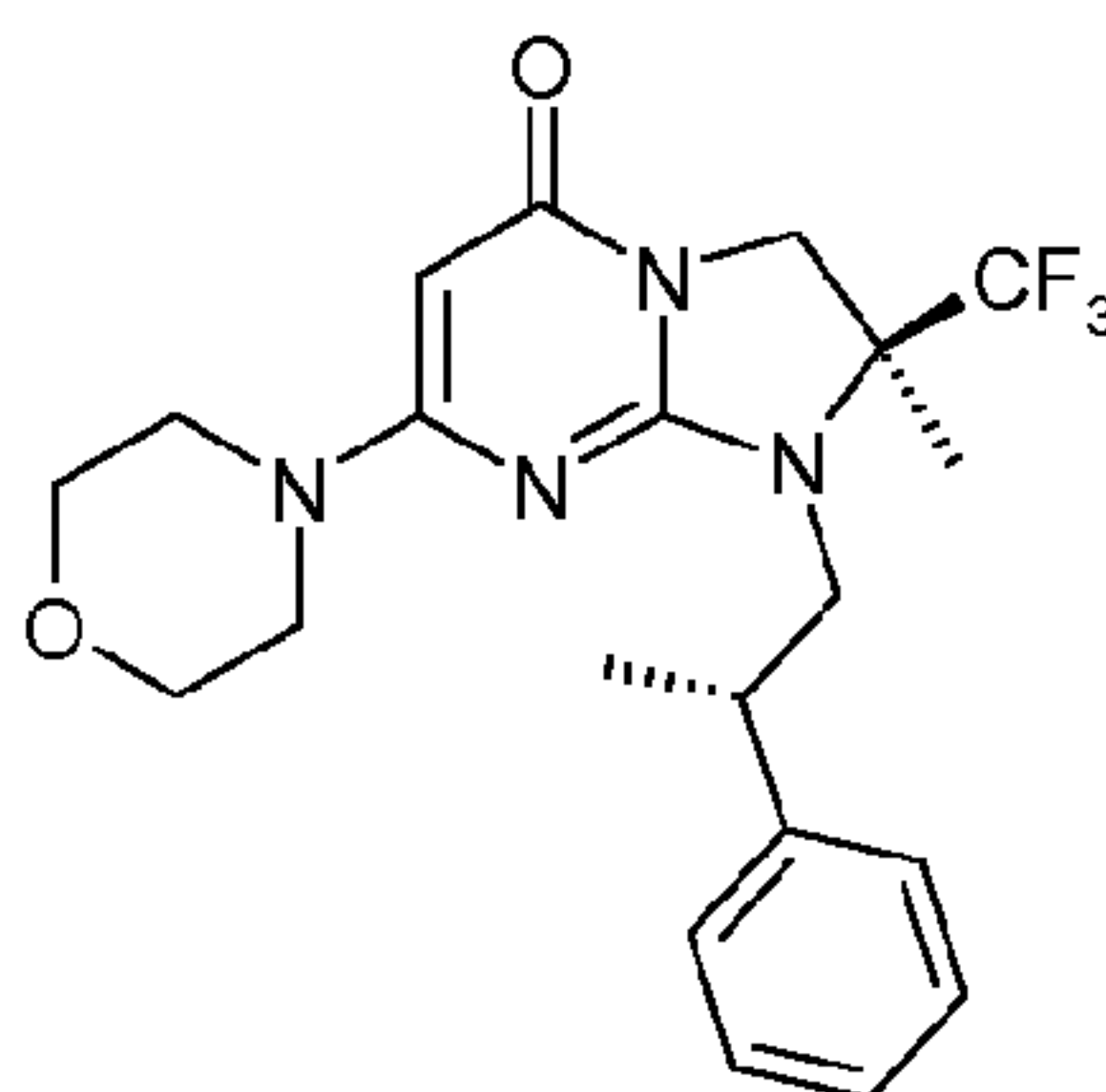
1.25 (d, J=6.4 Hz, 3 H) ; 1.68 (s, 3 H) ; 3.32 à 3.51 (m, 7 H) ; 3.60 à 3.67 (m, 4 H) ; 3.91 (d, J=12.4 Hz, 1 H) ; 4.12 (d, J=12.4 Hz, 1 H) ; 4.87 (s, 1 H) ; 7.20 à 7.24 (m, 1 H) ; 7.25 à 7.36 (m, 4 H).

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,01

[M+H]⁺ : m/z 423

10 **Exemple 9 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((S)-2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



15 Le deuxième diastéréoisomère obtenu à l'exemple 8 est concentré pour donner 19 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((S)-2-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

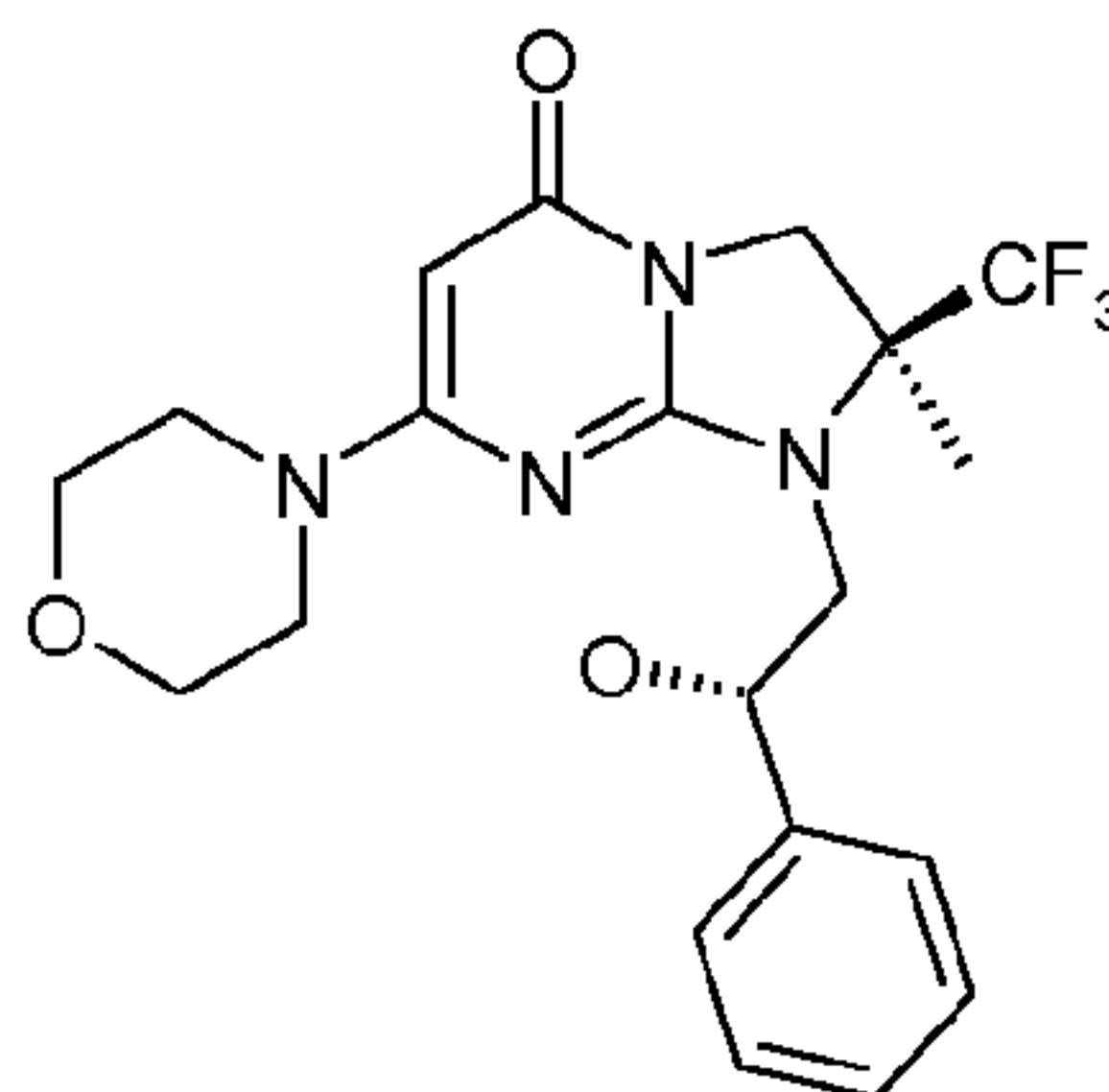
20 1.08 (s, 3 H) ; 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3 H) ; 3.35 à 3.70 (m, 12 H) ; 4.05 (d, J=12.7 Hz, 1 H) ; 4.88 (s, 1 H) ; 7.18 à 7.25 (m, 3 H) ; 7.27 à 7.34 (m, 2 H).

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,01

[M+H]⁺ : m/z 423

Exemple 10 : (S)-1-((S)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple
 5 1, à partir de 200 mg de la (R,S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-
 2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (préparée en suivant le
 protocole de l'exemple 1j mais à partir de la (R,S)-7-chloro-2-méthyl-2-
 trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one décrite dans
 l'exemple 1h) et de 0.4 mL de (S)-2-chloro-1-phényl-éthanol, en remplaçant
 10 l'hydrure de sodium par le carbonate de césium et en ajoutant 10 mg de
 chlorure de benzyl triéthylammonim (BTEAC). Après purification par LC/MS
 préparative puis retour à la base par passage sur colonne de silice (éluant :
 dichlorométhane/méthanol/triéthylamine 98/02/0.5), on obtient 100 mg de la
 (S)-1-((S)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-
 15 trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les
 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

1.71 (s, 3 H) ; 3.17 (dd, J=9.7 et 14.4 Hz, 1 H) ; 3.40 à 3.52 (m, 4 H) ;
 3.56 (dd, J=2.9 et 14.4 Hz, 1 H) ; 3.65 (t, J=4.9 Hz, 4 H) ; 3.85 (d, J=12.5 Hz,
 20 1 H) ; 4.18 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.90 (s, 1 H) ; 5.06 à 5.15 (m, 1 H) ; 5.60 (d,
 J=4.4 Hz, 1 H) ; 7.23 à 7.43 (m, 5 H).

Spectrométrie de Masse : méthode A

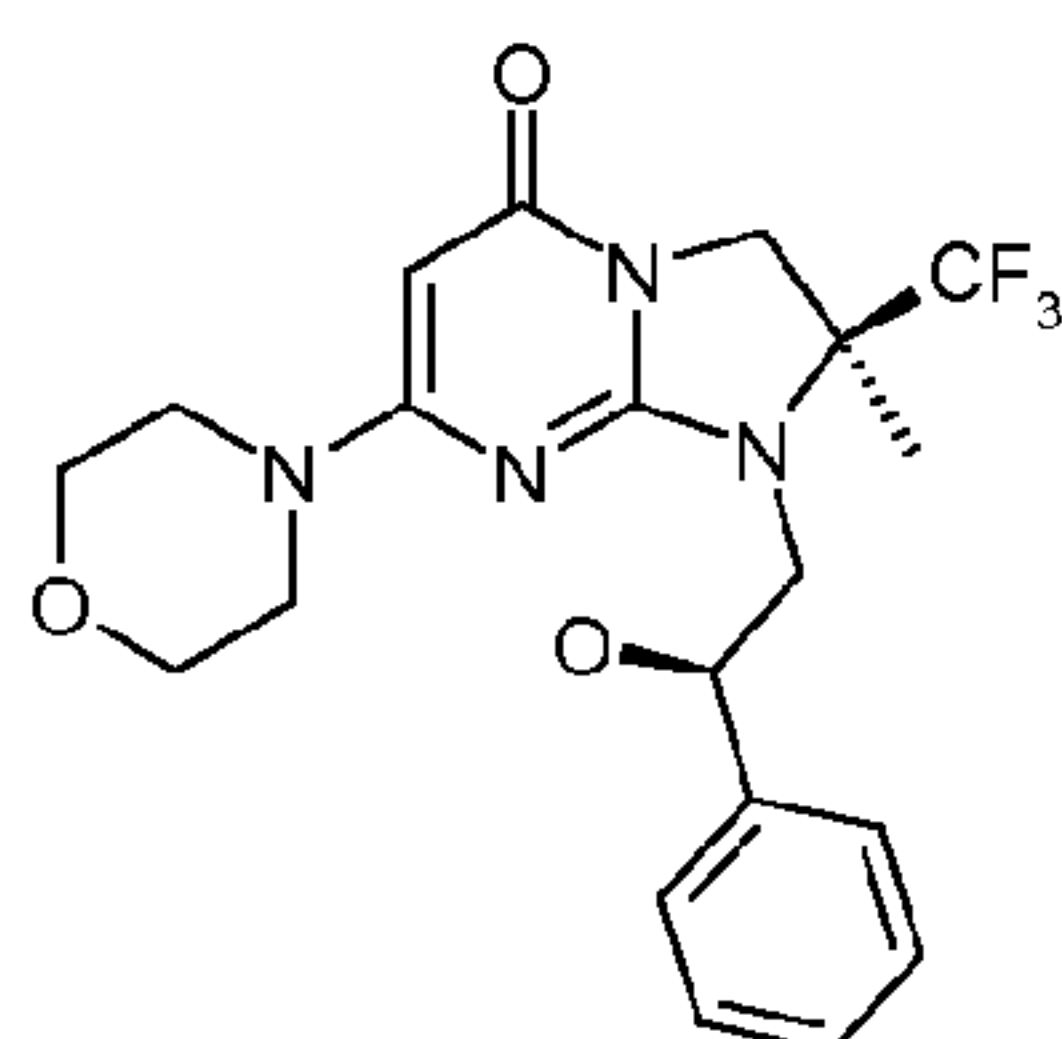
Temps de rétention Tr (min) = 0,85

[M+H]⁺ : m/z 425 ; [MHCO₂H-H]⁻ : m/z 469

25 Pouvoir rotatoire : PR= -45.1+/-1.0; C=2.151mg/0.5ML DMSO.

Les purifications ci-dessus conduisent également à 36 mg du second diastéréoisomère, la (R)-1-((S)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one.

5 **Exemple 11 : (S)-1-((R)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 275 mg de la (R,S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (préparée en suivant le
10 protocole de l'exemple 1j mais à partir de la (R,S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one décrite dans l'exemple 1h) et de 0.155 mL de (R)-2-chloro-1-phényl-éthanol. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, (éluant :
15 dichlorométhane /méthanol 97/03) puis purification par LC/MS préparative et retour à la base par passage sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/triéthylamine 98/02/0.5), on obtient 40 mg de la (S)-1-((R)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les
20 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

1.10 (s, 3 H) ; 3.25 (dd, J=6.8 et 13.5 Hz, 1 H) ; 3.38 à 3.49 (m, 4 H) ;
3.64 (m, 6 H) ; 4.07 (d, J=12.5 Hz, 1 H) ; 4.88 (s, 1 H) ; 5.05 à 5.13 (m, 1 H) ;
5.55 (d, =4.2 Hz, 1 H) ; 7.20 à 7.45 (m, 5 H).

25 Spectrométrie de Masse : méthode B

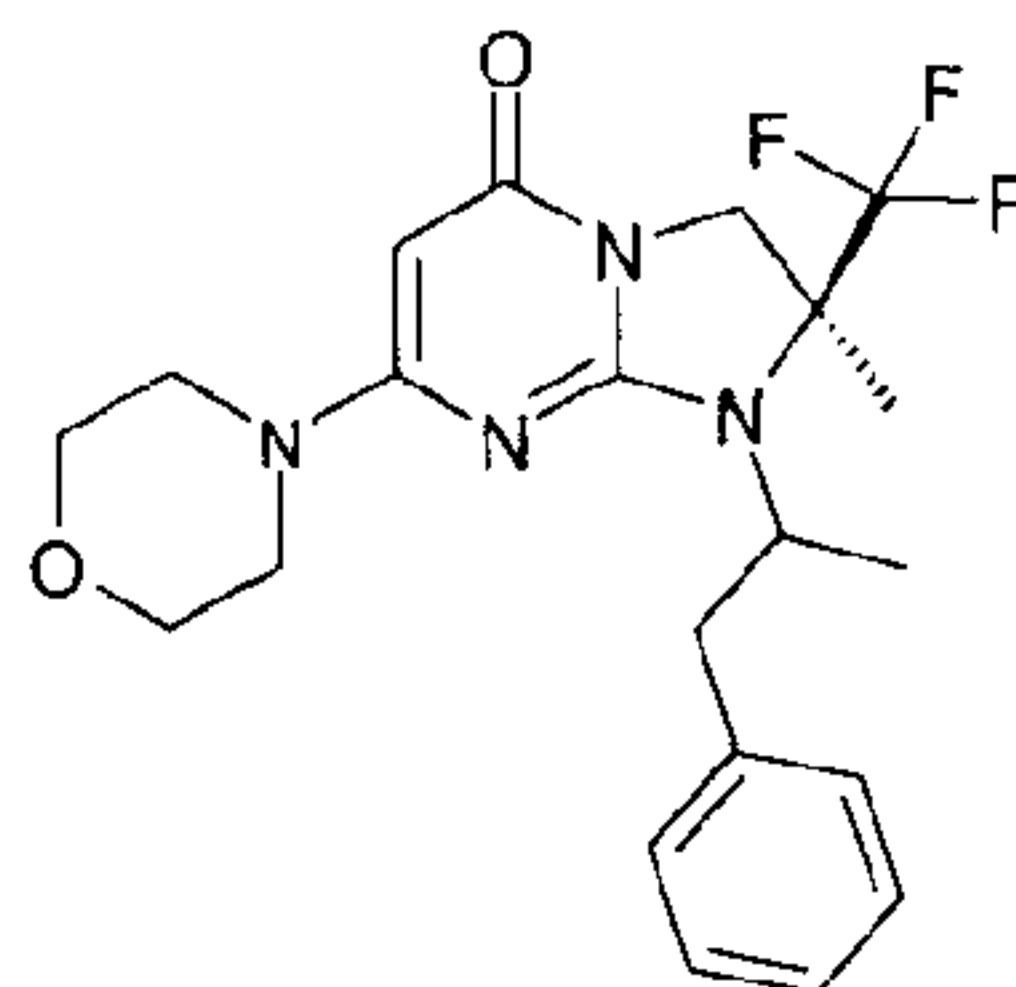
Temps de rétention Tr (min) = 3,48

[M+H]⁺ : m/z 425 ; [M+HCO₂H-H]⁻ : m/z 469

Pouvoir rotatoire : PR= +75.0+/-1.4; C=1.794mg/0.5ML DMSO.

Les purifications ci-dessus conduisent également à un second diastéréoisomère, la (R)-1-((R)-2-hydroxy-2-phényl-éthyl)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one.

Exemple 12 : (2S)-2-méthyl-1-((R) ou (S)-1-méthyl-2-phényl-éthyl)-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



A une solution de 400 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) dans 5 mL de toluène, est ajoutée, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, une solution de 800 mg de soude dans 5 mL d'eau puis 90 mg d'hydrogène sulfate de tétrabutylammonium et 524 mg de (R,S)-2-bromo-1-phénylpropane dans 5 mL de tétrahydrofurane. Le mélange obtenu est alors chauffé à 60°C pendant dix-huit heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange résultant 50 mL d'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séparée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 97/03) pour donner 110 mg d'un résidu qui est purifié sur colonne chirale :

conditions : phase stationnaire : Chiralpak^{MC} IA; phase mobile: EtOH (05%) / Heptane (95%) puis, deuxième phase stationnaire : Hypersil C18 Elite, phase mobile: ACN (40%) / H₂O (60%).

On obtient ainsi 8.2 mg de la (S)-2-méthyl-1-(1-méthyl-2-phényl-éthyl)-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration indéterminée sur la chaîne phénéthyle et dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre RMN 1H :

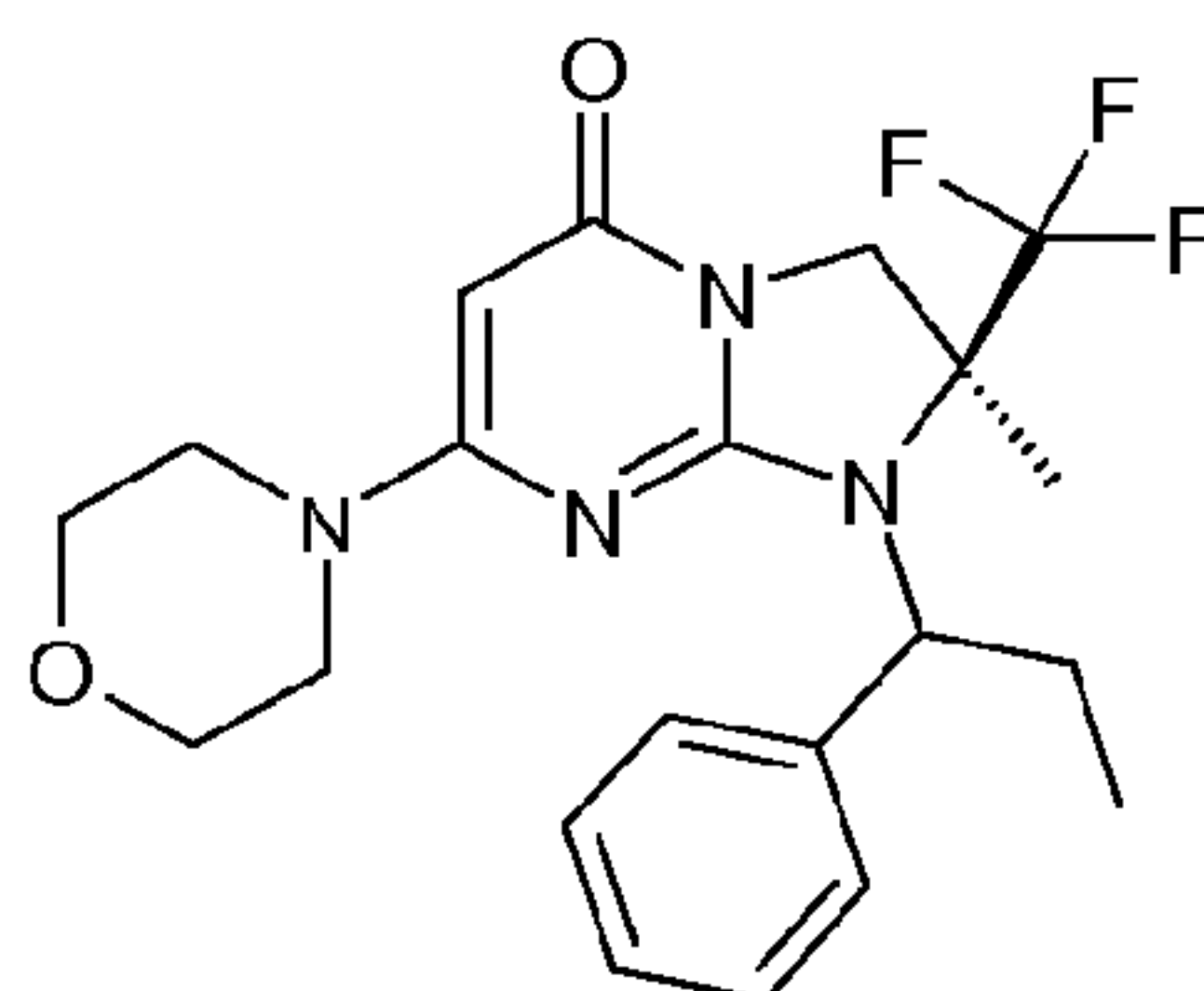
1,31 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 1,66 (s, 3 H) ; 3,01 à 3,13 (m, 1 H) ; 3,35 à 3,43 (m, 1 H) ; 3,45 à 3,49 (m, 4 H) ; 3,65 à 3,71 (m, 4 H) ; 3,74 (s, 1 H) ; 3,87 (d, J=12,2 Hz, 1 H) ; 4,06 (d, J=12,2 Hz, 1 H) ; 4,86 à 4,92 (m, 1 H) ; 7,15 à 7,25 (m, 3 H) ; 7,28 à 7,35 (m, 2 H)

10 Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,30

[M+H]⁺ : m/z 423

Exemple 13 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((R) ou (S) -1-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



15

La séparation chromatographique décrite ci-dessus, à l'exemple 12, a également donné 11.2 mg d'un premier diastéréoisomère de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(1-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, de configuration indéterminée sur la chaîne benzyle et dont les caractéristiques sont les suivantes :

20

Spectre RMN 1H:

0,90 (t, J=7,5 Hz, 3 H) ; 1,57 (s, 3 H) ; 2,34 à 2,47 (m, 2 H) ; 3,39 (m, 4 H) ; 3,62 (m, 4 H) ; 3,86 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,48 (t, J=7,5 Hz, 1 H) ; 4,88 (s, 1 H) ; 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1 H) ; 7,30 à 7,36 (t, J=7,5 Hz, 2 H) ; 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

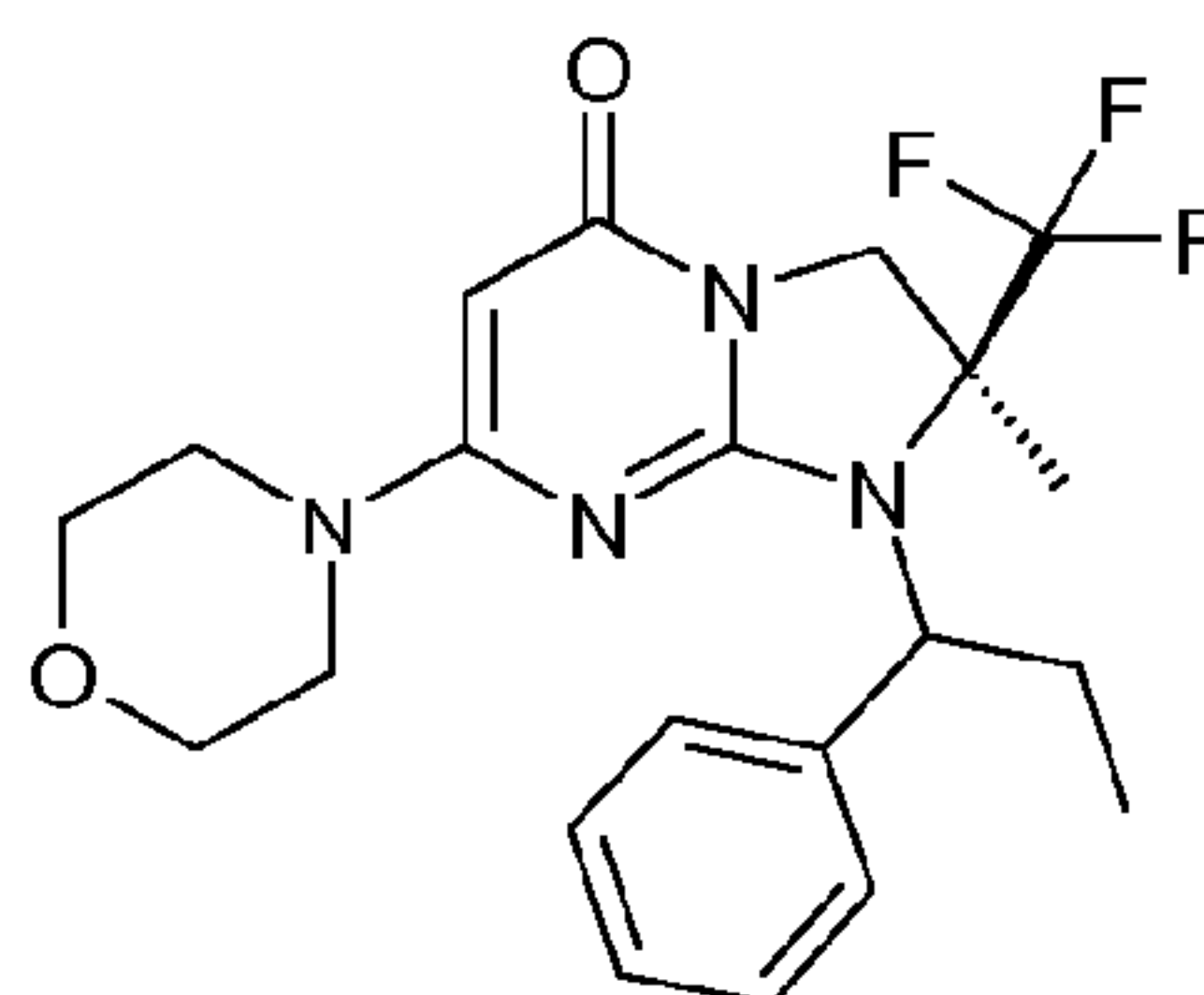
25

Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,25

[M+H]⁺ : m/z 423

5 **Exemple 14 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-((S) ou (R)-1-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



10 La séparation chirale décrite ci-dessus, à l'exemple 12, a aussi donné 40.5 mg du second diastéréoisomère de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-(1-phényl-propyl)-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, de configuration indéterminée sur la chaîne benzyle et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H:

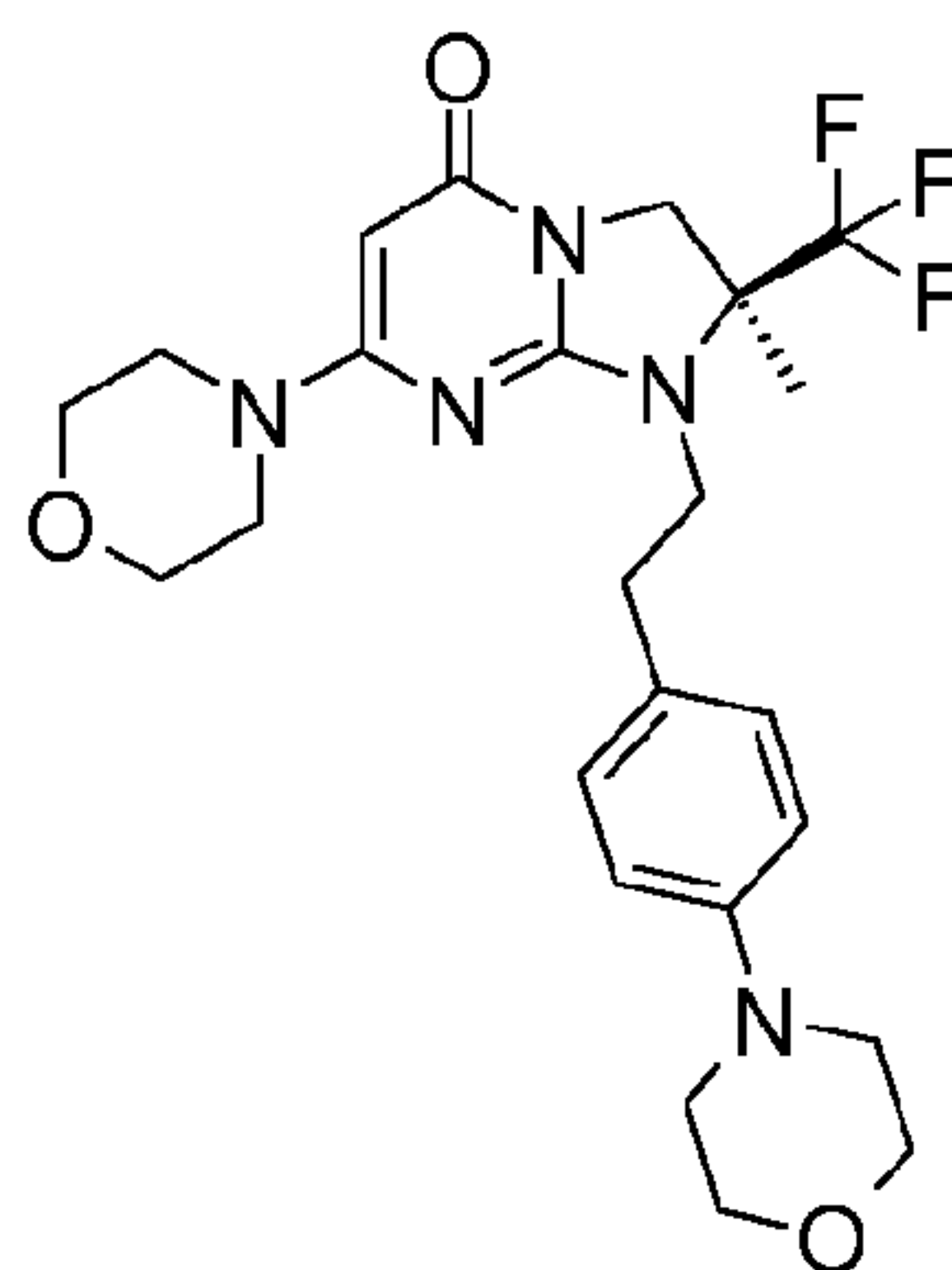
15 0,89 (t, J=7,5 Hz, 3 H) ; 1,71 (s, 3 H) ; 1,94 à 2,08 (m, 1 H) ; 2,52 à 2,59 (m, 1 H) ; 3,38 (m, 4 H) ; 3,61 (m, 4 H) ; 3,98 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,12 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,50 (dd, J=7,1 et 8,6 Hz, 1 H) ; 4,92 (s, 1 H) ; 7,21 (t, J=7,5 Hz, 1 H) ; 7,29 (t, J=7,5 Hz, 2 H) ; 7,55 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,14

[M+H]⁺ : m/z 423

20 **Exemple 15 : (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-[2-(4-morpholin-4-yl-phényl)-éthyl]-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**



A une solution de 100 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) dans 5 mL de tétrahydrofuranne, sont ajoutés 135 mg de 2-(4-morpholino-
 5 phényl)éthanol et 223 mg de triphénylphosphine supportée sur polymère (3 mmol/g). Après agitation pendant cinq minutes à température ambiante, on ajoute 0.12 mL d'azodicarboxylate de diéthyle. Le mélange réactionnel résultant est alors agité pendant une nuit à température ambiante. Après filtration, on évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu obtenu est
 10 purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 97/03), pour donner 40 mg de la (S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-1-[2-(4-morpholin-4-yl-phényl)-éthyl]-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre RMN 1H:

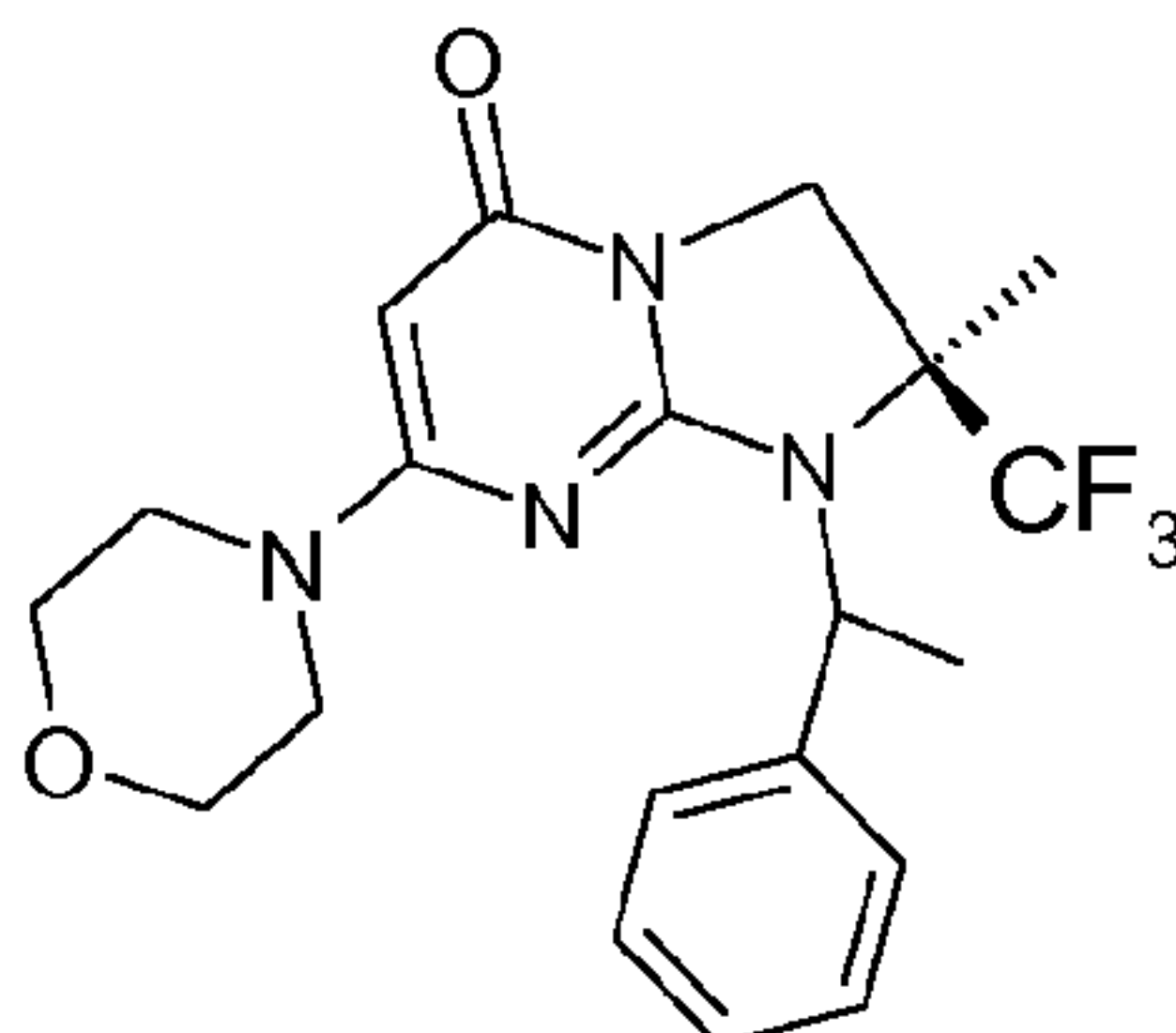
1,53 (s, 3 H) ; 2,70 à 2,81 (m, 1 H) ; 2,86 à 2,98 (m, 1 H) ; 3,02 à 3,08 (m, 4 H) ; 3,35 à 3,58 (m, 6 H) ; 3,62 à 3,67 (m, 4 H) ; 3,70 à 3,75 (m, 4 H) ; 3,84 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,88 (s, 1 H) ; 6,88 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,08 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

20 Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,87

[M+H]⁺ : m/z 494 ; [M+2H]²⁺ : m/z 247,5 (pic de base)

Exemple 16 : (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-((R) et (S)-1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



5 **Stade b :**

Dans un ballon, on introduit 190 mg de la (S)-7-chloro-2-méthyl-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one et 3 mL de morpholine. Le mélange résultant est chauffé à 80 °C pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous
10 pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 97.5/2.5) pour donner 28 mg d'un mélange 1/2 des deux diastéréoisomères de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre RMN 1H :

Mélange 2/3 - 1/3 de diastéréoisomères avec : 1,74 à 1,79 (m, 5 H) ; 1,82 (d, J=7,0 Hz, 1 H) ; 3,16 à 3,26 (m, 4 H) ; 3,41 à 3,56 (m, 4 H) ; 3,91 à 4,02 (m, 1 H) ; 4,13 (d, J=12,5 Hz, 0,65 H) ; 4,17 (d, J=12,5 Hz, 0,35 H) ; 4,79 (s, 0,65 H) ; 4,85 (s, 0,35 H) ; 4,86 à 4,94 (m, 1 H) ; 7,16 à 7,26 (m, 1 H) ;
20 7,27 à 7,35 (m, 2 H) ; 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1,3 H) ; 7,46 (d, J=7,8 Hz, 0,7 H)

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,93 et 0,94 avec mélange 2/3 - 1/3 de diastéréoisomères

[M+H]⁺ : m/z 409

25 **Stade a :**

Dans un ballon, on introduit 200 mg de (S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one préparé (exemple 1i) dans 5 mL de tétrahydrofurane, 192 mg de (R,S)-phényl éthanol et 537 mg de triphénylphosphine supportée sur polymère (3mmol/g).

5 Après avoir agité 5 minutes à température ambiante, on ajoute 275 mg de (E)-diazène-1,2-dicarboxylate de diéthyle (DIAD). Le mélange réactionnel est ensuite agité 4 heures à température ambiante avant filtration. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/AcOEt : 96/04) pour donner 200

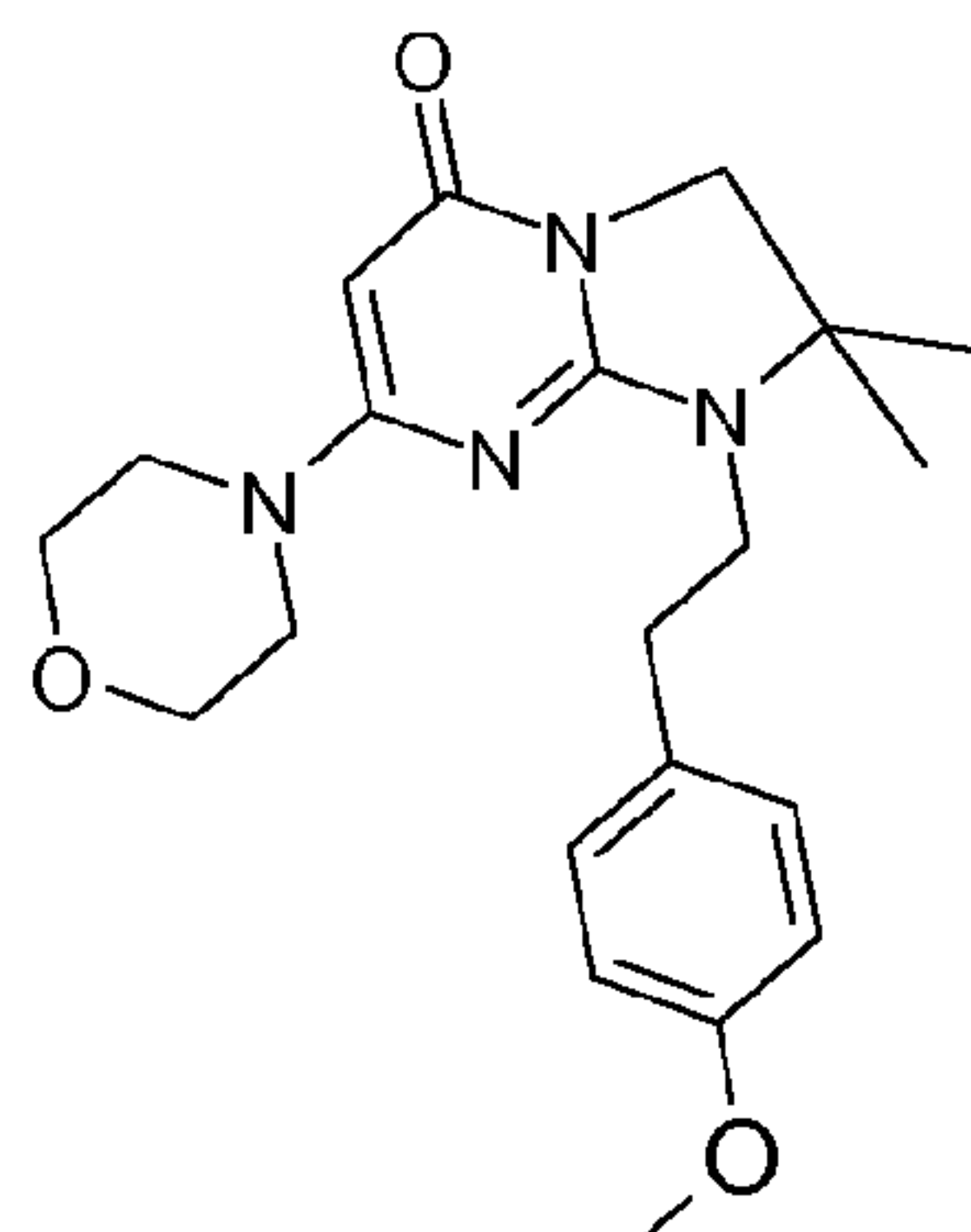
10 mg d'un mélange 90/10 des deux diastéréoisomères de la (S)-7-chloro-2-méthyl-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode B

15 Temps de rétention Tr (min) = 4,56 et 4,47 (mélange de diastéréoisomères 90% -10%)

[M+H]⁺ : m/z 358

Exemple 17 : 1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-2,2-dimethyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



20 **Stade e : 1-[2-(4-méthoxy-phényl)-éthyl]-2,2-diméthyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one**

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 100 mg de la 2,2-diméthyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one et de 0.94 mL de bromure de 4-

méthoxyphénéthyle, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol : 98/02), on obtient 39 mg de la 1-[2-(4-méthoxyphényl)-éthyl]-2,2-diméthyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H:

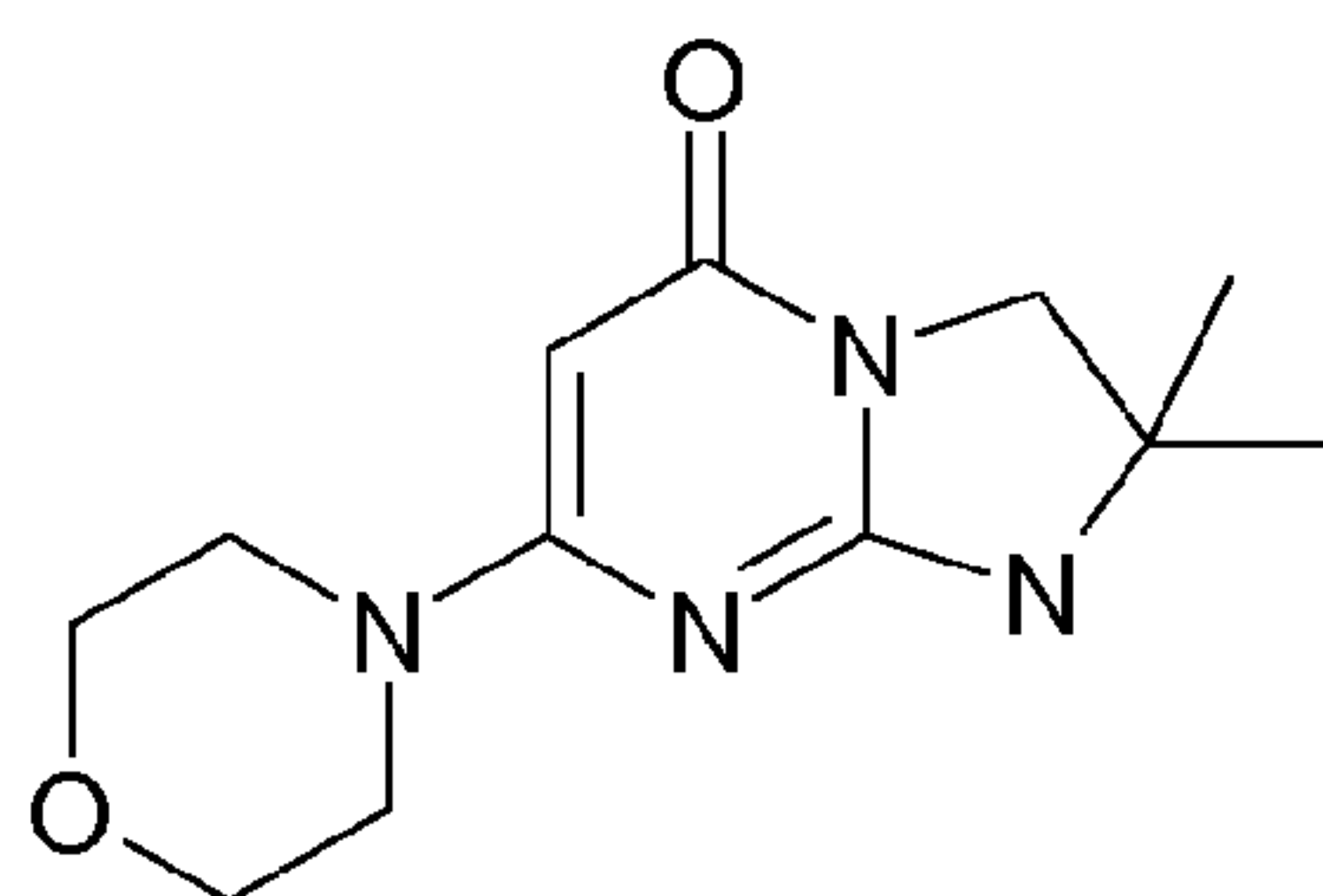
1,21 (s, 6 H) ; 2,83 (t, J=7,7 Hz, 2 H) ; 3,32 à 3,38 (m, 2 H) ; 3,40 à 3,45 (m, 4 H) ; 3,59 (s, 2 H) ; 3,61 à 3,65 (m, 4 H) ; 3,72 (s, 3 H) ; 4,78 (s, 1 H) ; 6,86 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2 H)

10 Spectrométrie de Masse : Methode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,84

[M+H]⁺ : m/z 385

Stade d : 2,2-Diméthyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



15

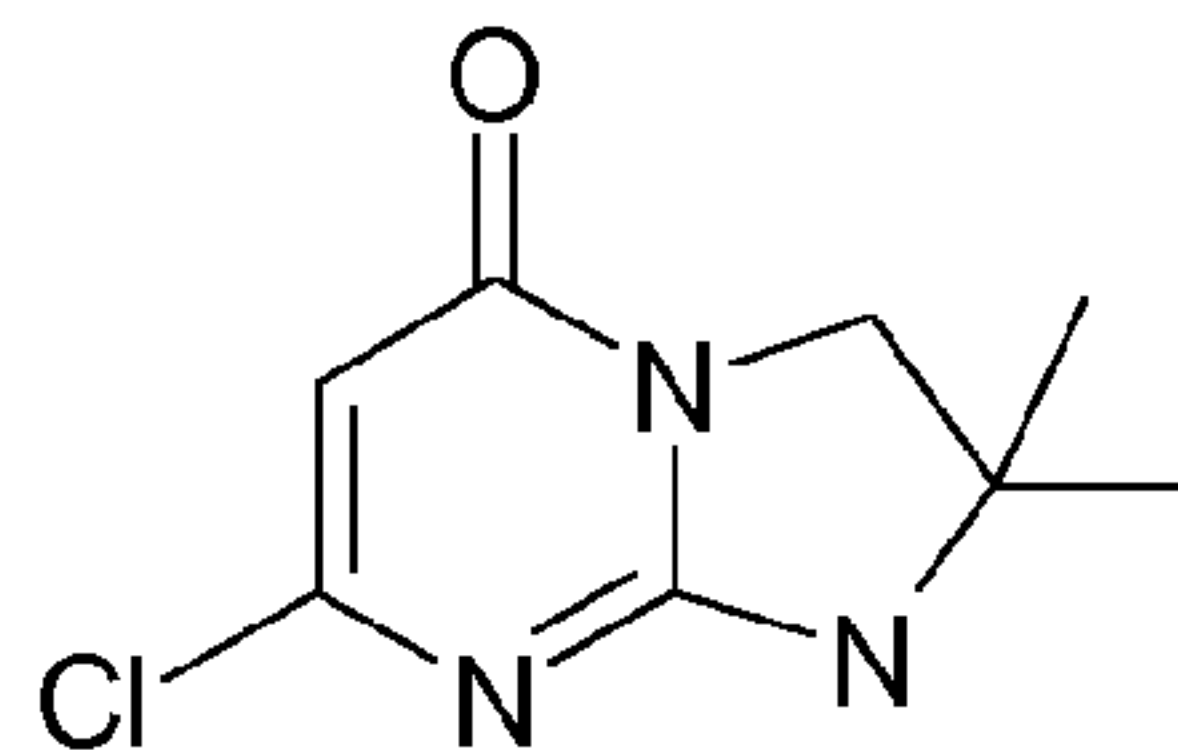
Un mélange de 1 g de la 7-chloro-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one et de 10 mL de morpholine est chauffé à 120°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 97/03) pour donner 650 mg de la 2,2-diméthyl-7-morpholin-4-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode A

[M+H]⁺ : m/z 251

20

Stade c : 7-Chloro-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

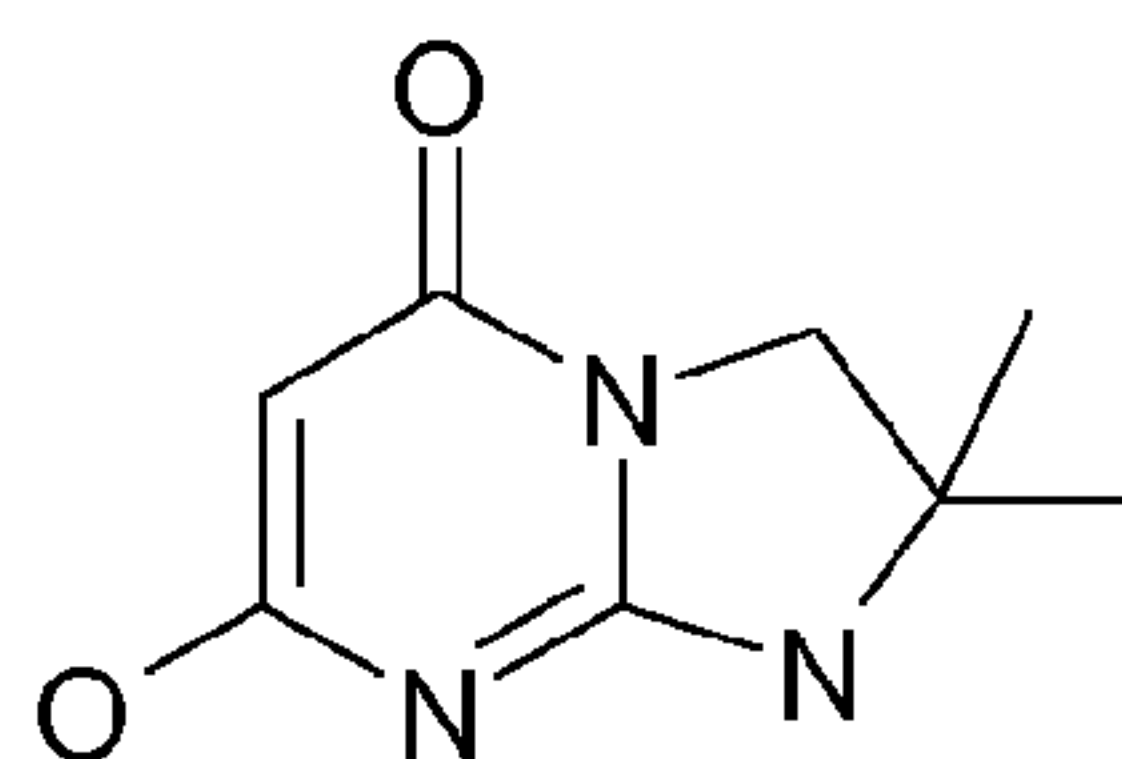


Dans un ballon, on introduit 4,5 g de la 7-hydroxy-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one et 35 mL d'oxychlorure de phosphore. Le mélange résultant est alors chauffé à 120°C pendant trois heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on additionne de la glace, puis on ajoute de la soude concentrée jusqu'à l'obtention d'un pH proche de 5-6. Le solide formé est filtré pour donner 1 g de la 7-chloro-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme de solide marron, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode B

[M+H]⁺ : m/z 200 ; [M-H]⁻ : m/z 198

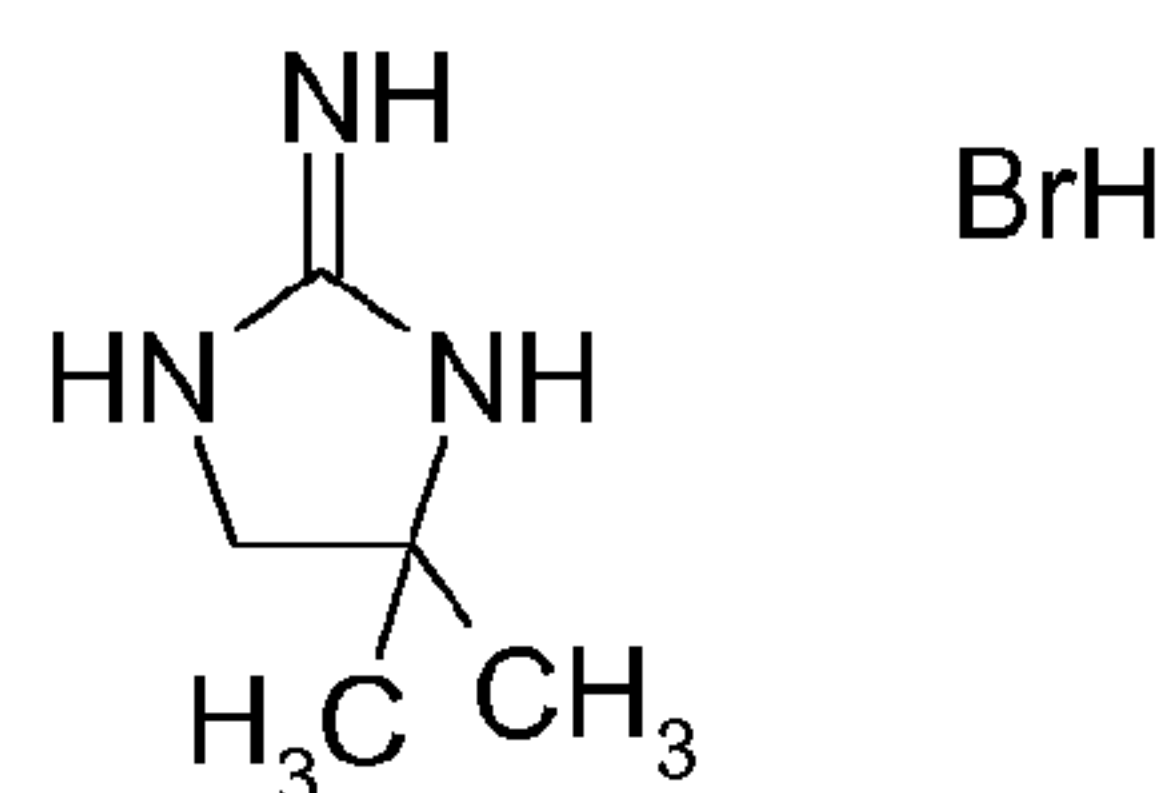
Stade b : 7-hydroxy-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one



On procède suivant le mode opératoire décrit au stade g de l'exemple 1, à partir de 5 g du bromhydrate de la 4,4-diméthyl-imidazolidin-2-ylidèneamine, de 4 mL de malonate de diéthyle et de 2.8 g de méthylate de sodium. On obtient ainsi 4.5 g de 7-hydroxy-2,2-diméthyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one, sous forme d'un solide blanc.

Stade a : Bromhydrate de la 4,4-diméthyl-imidazolidin-2-ylidèneamine

71



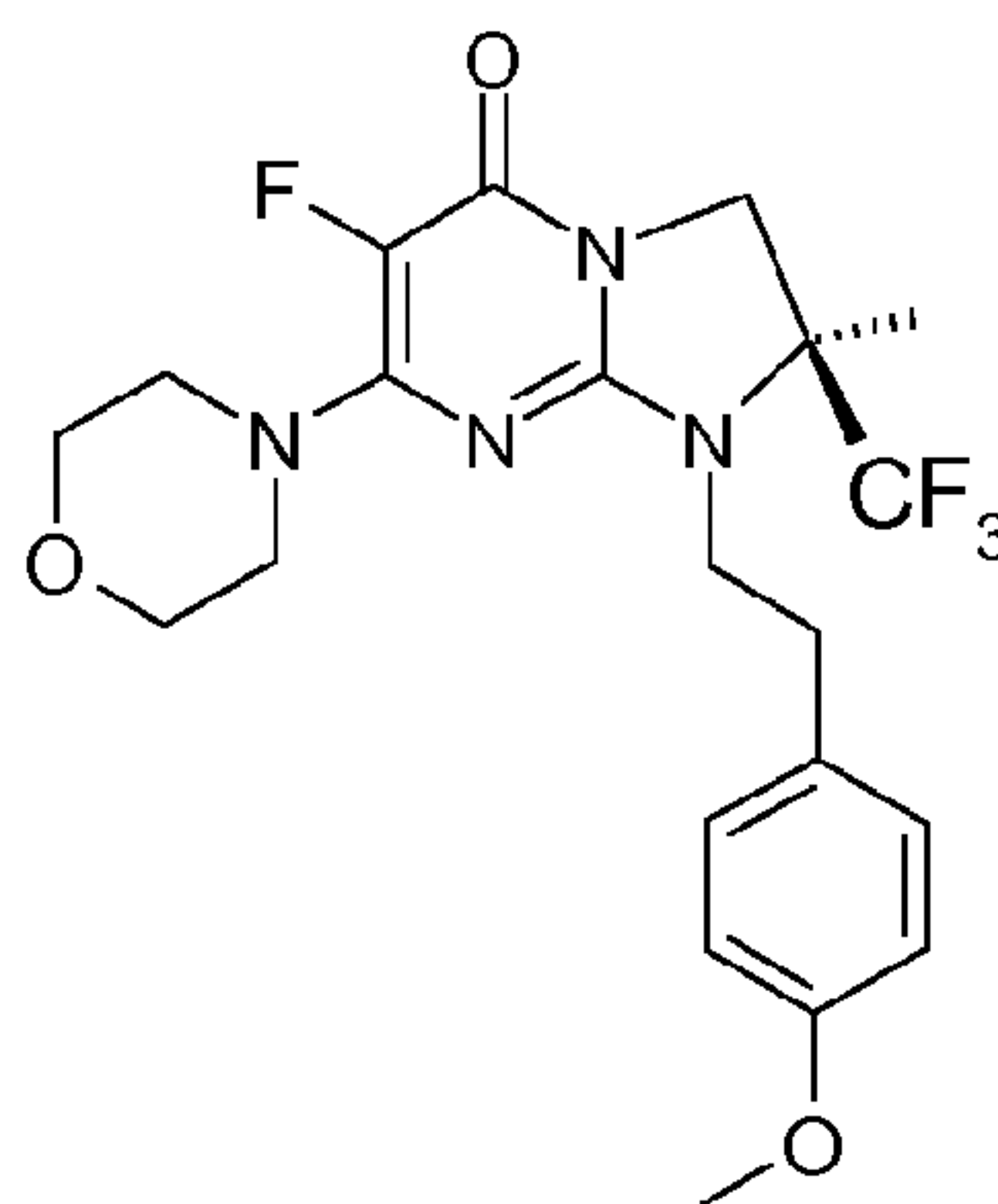
On procède suivant le mode opératoire décrit au stade f de l'exemple 1 à partir de 21 g de 1,2-diamino-2-méthylpropane et de 25.3 g de bromure de cyanogène. On obtient ainsi 46 g de bromhydrate de la 4,4-diméthyl-5 imidazolidin-2-ylidèneamine, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : méthode B

$[M+H]^+$: m/z 114

10 **Exemple 18 : (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one**

Stade e :



15 La séparation des deux énantiomères de la (2R, 2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one a été réalisée par chromatographie chirale à partir de 130 mg du mélange racémique :

Phase stationnaire : Chiralcel OJ 20 μ m ; phase mobile: EtOH (100%)

On obtient ainsi 62 mg de la (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN 1H (500MHz) :

5 1,55 (s, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,93 (m, 1 H) ; 3,41 (m, 1 H) ; 3,52 (m, 1 H) ; 3,59 (m, 4 H) ; 3,69 (m, 4 H) ; 3,74 (s, 3 H) ; 3,94 (d, J=12,3 Hz, 1 H) ; 4,17 (d, J=12,3 Hz, 1 H) ; 6,89 (d, J=8,2 Hz, 2 H) ; 7,15 (d, J=8,2 Hz, 2 H)

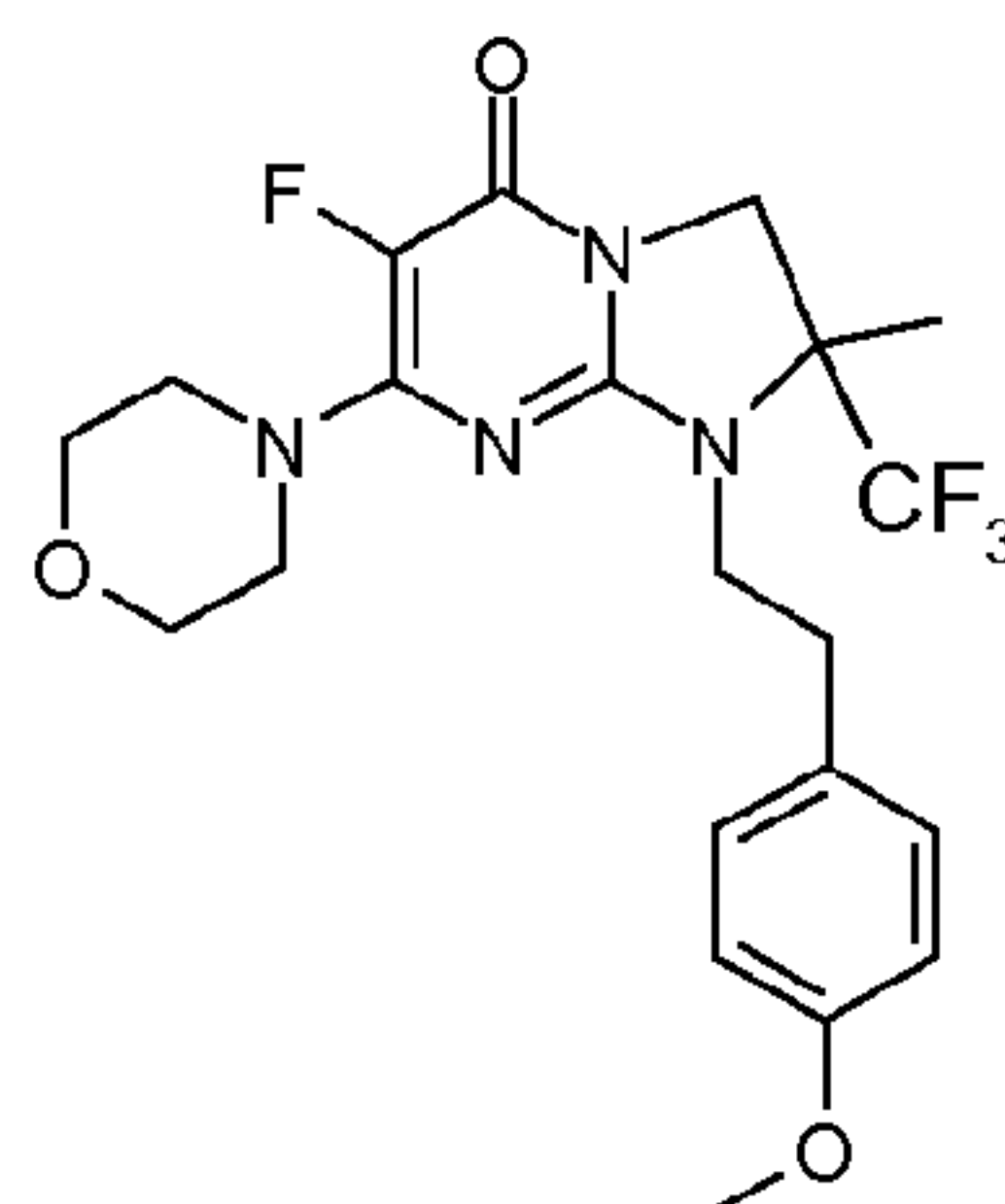
Spectrométrie de Masse : méthode A

10 Temps de rétention Tr (min) = 1,01

[M+H]⁺ : m/z 457

Stade d : (2R, 2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

15



A une solution de 120 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dans 5 mL d'acétonitrile sont ajoutés 243 mg de carbonate de césium et 120 mg de bromure de 4-méthoxyphénéthyle. Le mélange réactionnel est alors chauffé à 60°C pendant sept heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 5 mL d'eau froide et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant: dichlorométhane/méthanol: 97.5/2.5) pour donner 130 mg de la (2R,

20

25

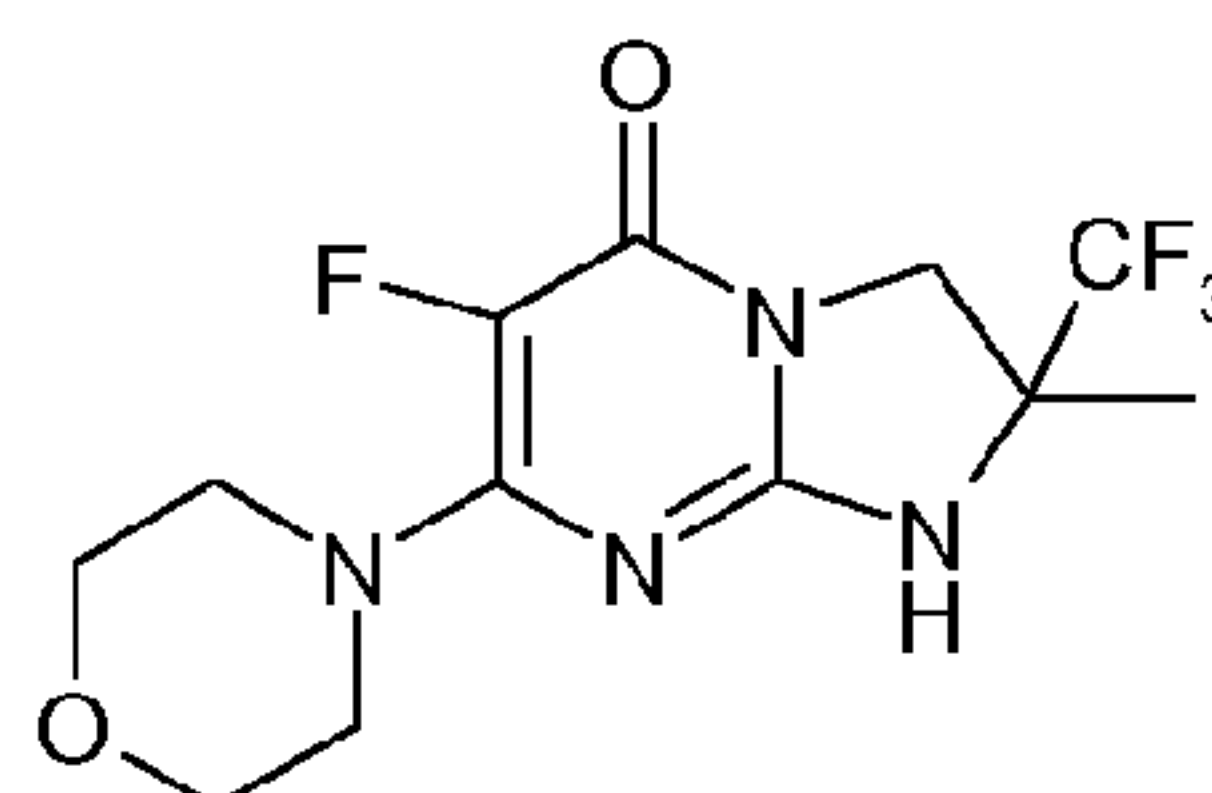
2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de Masse : Méthode B

5 Temps de rétention Tr (min) = 4,27

[M+H]⁺ : m/z 457

Stade c : (2R, 2S)-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



10

Un mélange de 220 mg de la (2R, 2S)-7-chloro-6-fluoro-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dans 3 mL de morpholine est chauffé à 60°C pendant trois heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 5 mL d'eau froide et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 220 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes:

20

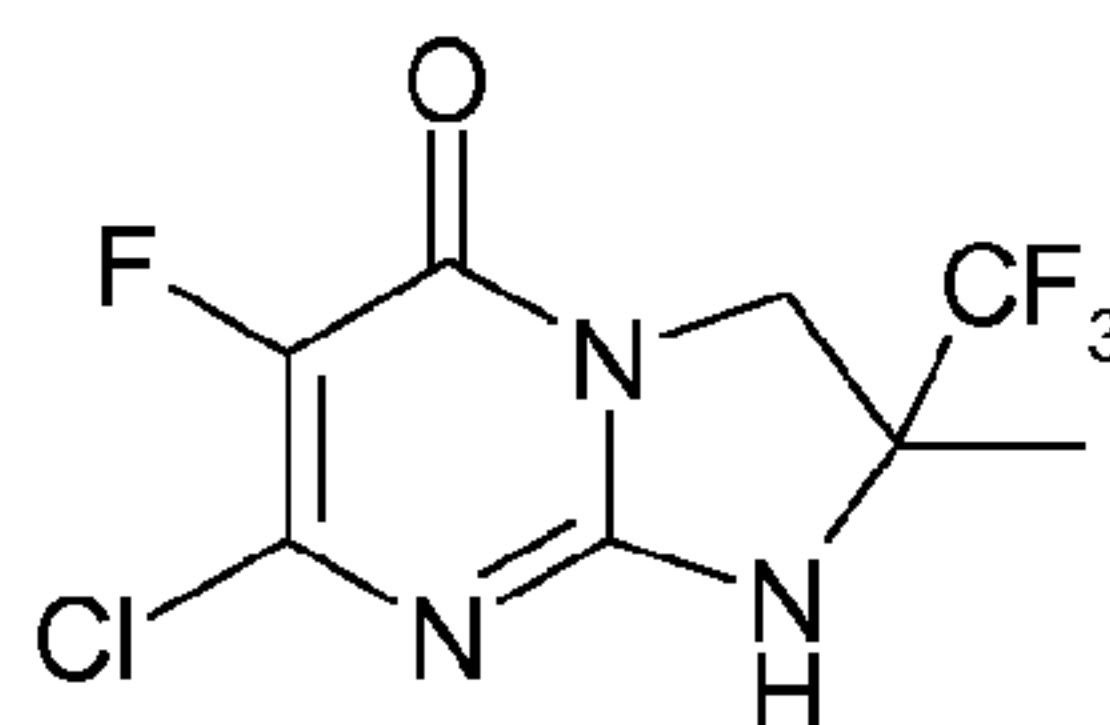
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,55

[M+H]⁺ : m/z 323 ; [M-H]⁻ : m/z 321

25 **Stade b: (2R, 2S)-7-chloro-6-fluoro-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one**

74



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au
 stade h de l'exemple 1 à partir de 430 mg de la (2R, 2S)-6-fluoro-7-
 hydroxy-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-
 5(1H)-one (tel qu'isolée à l'étape (a) ci-dessous) au lieu du (2R, 2S)-7-
 hydroxy-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-
 a]pyrimidin-5-one et 0.800 mL d'oxychlorure de phosphore. Après
 purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant :
 dichlorométhane/méthanol 97/03), on obtient 220 mg de la (2R, 2S)-7-
 chloro-6-fluoro-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-
 a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

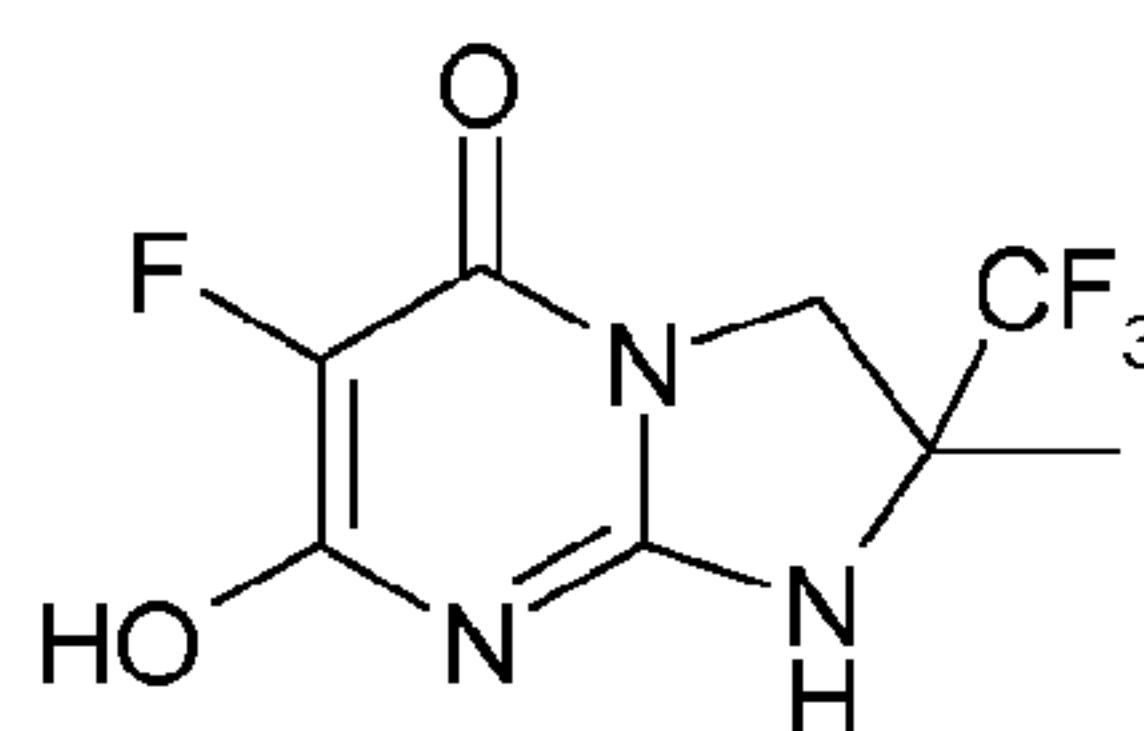
Spectrométrie de Masse : Méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 2,92

[M+H]⁺ : m/z 272 ; [M-H]⁻ : m/z 270

15

Stade a : (2R, 2S)-6-fluoro-7-hydroxy-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

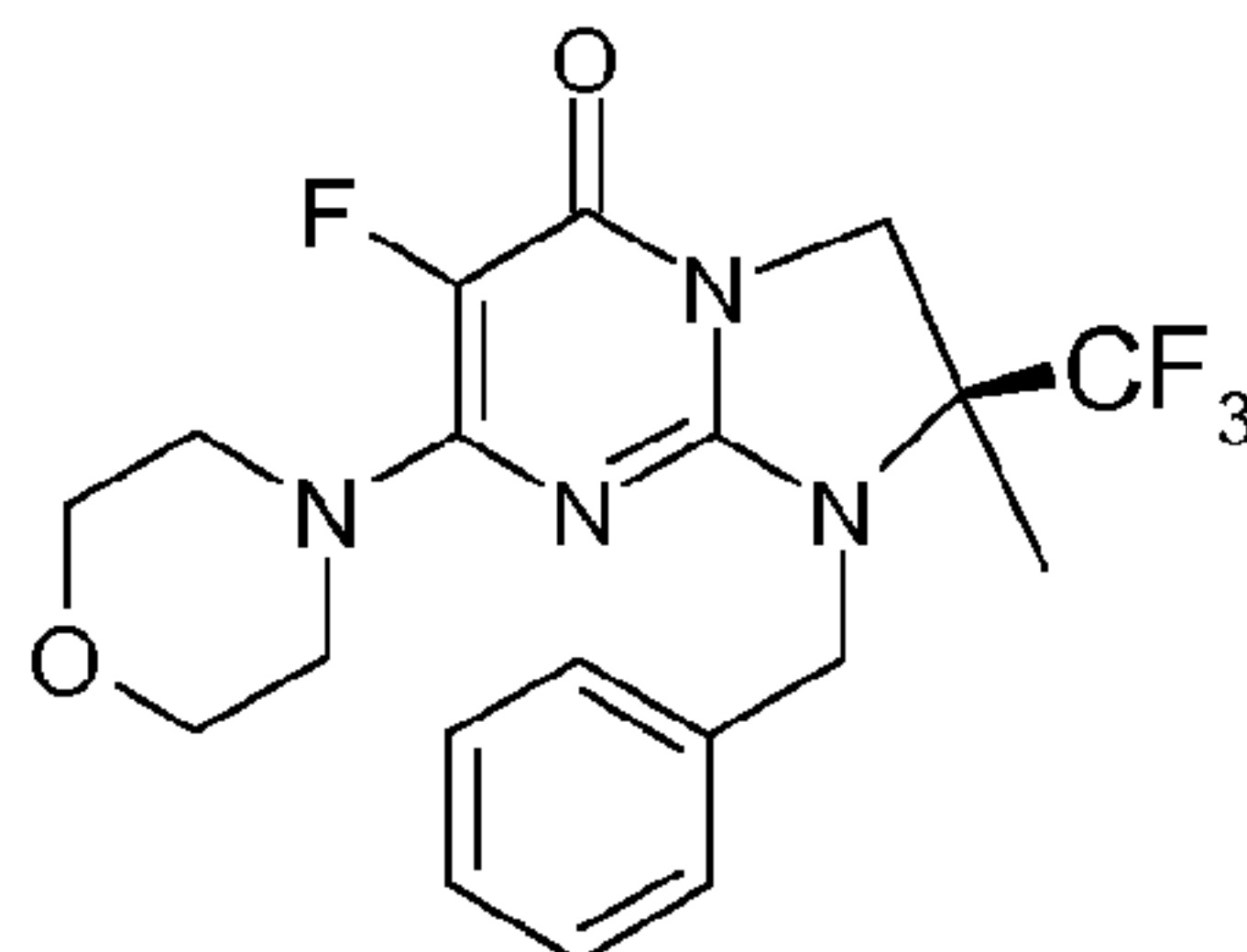


Le produit est préparé en suivant le mode
 opératoire décrit au stade g de l'exemple 1 à partir de 1 g de 4-méthyl-4-
 trifluorométhyl-imidazolidin-2-ylideneamine, 605 mg de fluoro-
 propanedioate de diméthyle au lieu du malonate de diéthyle et 440 mg
 de méthylate de sodium. On obtient ainsi 490 mg d'un mélange
 contenant 50% de la (2R, 2S)-6-fluoro-7-hydroxy-2-méthyl-2-
 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one qui est
 utilisé tel que dans l'étape suivante.

Exemple 19 : (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Stade b :

5



La séparation des deux énantiomères de la (R,S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one a été réalisée par chromatographie chirale à partir de
10 75 mg du mélange racémique :

Phase stationnaire : Whelk 01 RR

Phase mobile : Heptane 80% EtOH 20%

On obtient ainsi 35 mg de la (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les
15 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz) :

1,63 (s, 3 H) ; 3,45 (m, 4 H) ; 3,53 (m, 4 H) ; 4,06 (d, J=12,2 Hz, 1 H) ;
4,21 (d, J=12,2 Hz, 1 H) ; 4,55 (d, J=16,5 Hz, 1 H) ; 4,61 (d, J=16,5 Hz, 1 H) ;
20 7,22 à 7,28 (m, 1 H) ; 7,29 à 7,38 (m, 4 H)

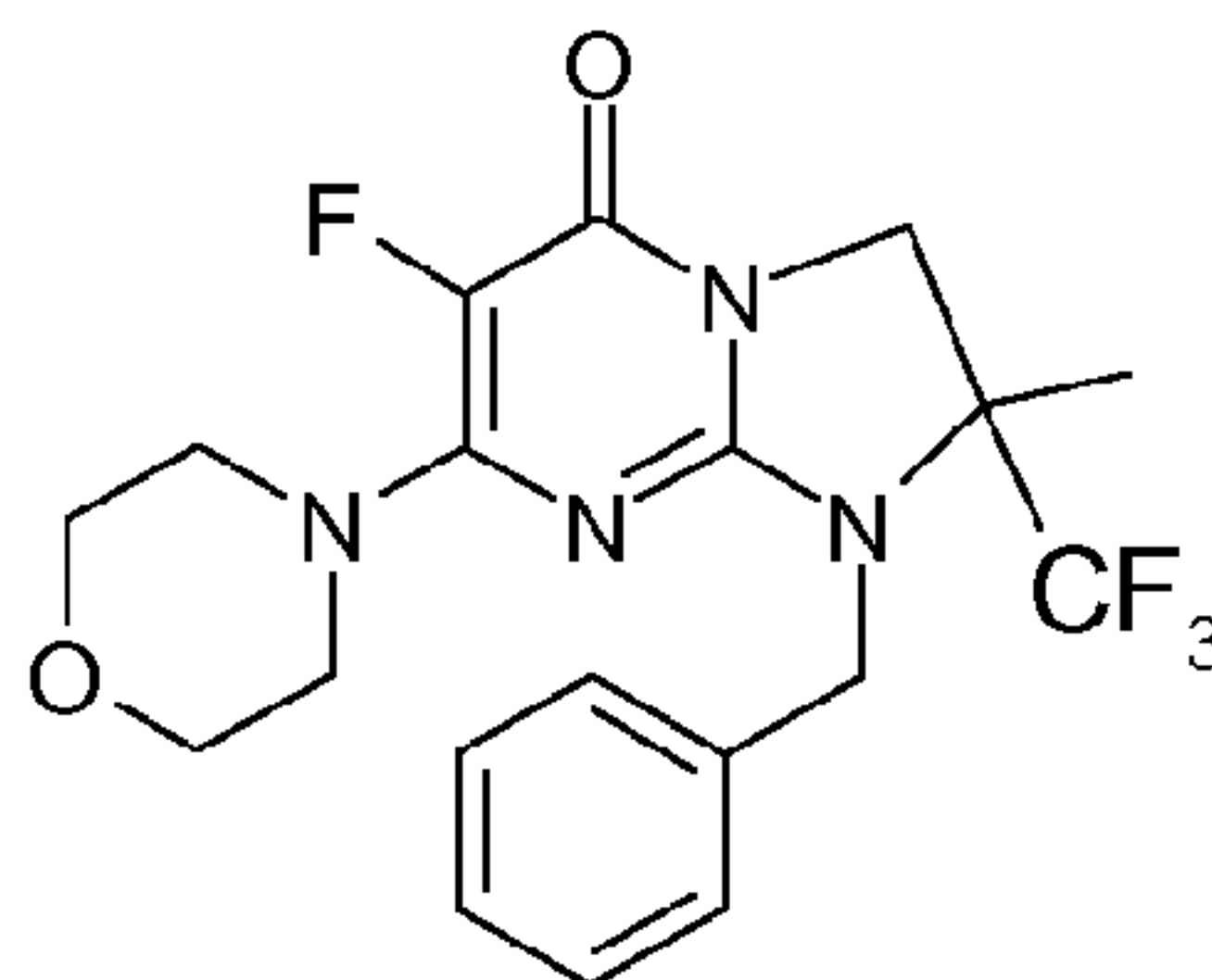
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,95 ;

[M+H]⁺ : m/z 413

25 **Stade a :** (R,S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

76



A une solution de 100 mg de la (R,S)-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (préparée en suivant le protocole de l'exemple 18c) dans 5 mL d'acétonitrile sont ajoutés 121 mg de carbonate de césium et 0.074 mL de bromure de benzyle. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel résultant est concentré sous pression réduite. Sur le résidu obtenu, on ajoute 5 mL d'eau froide et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH: 97.5/2.5) pour donner 75 mg de la (R,S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

15

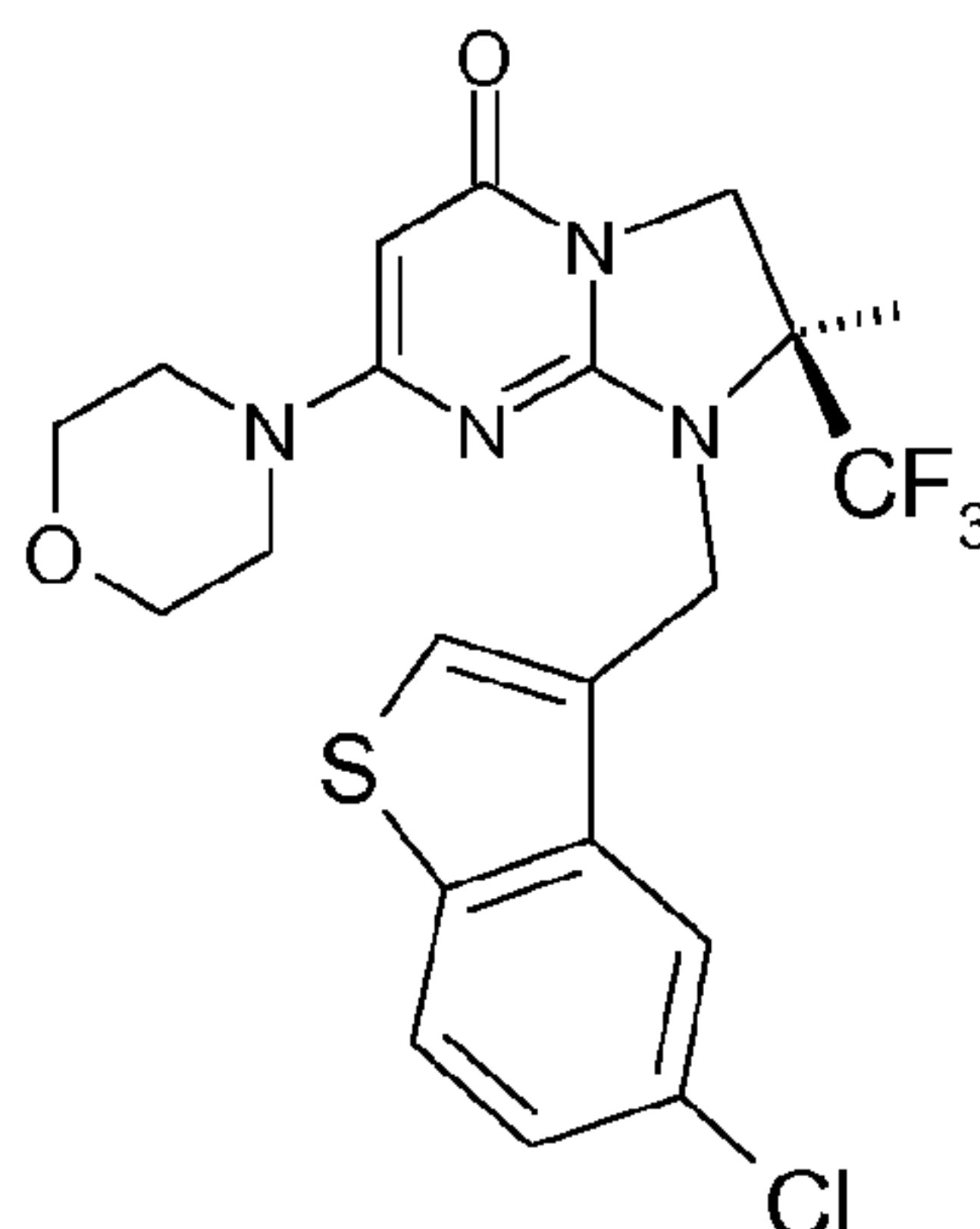
Spectrométrie de Masse : Méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,10

[M+H]⁺ : m/z 413

Exemple 20 : (2S)-1-[(5-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

77



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j) et de 103 mg de 3-(bromométhyl)-5-chloro-1-benzothiophène, en remplaçant l'hydrure de sodium par le carbonate de césium. Après purification par HPLC / MS préparative (méthode C), on obtient 49 mg de la (2S)-1-[(5-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un solide marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz) :

1,65 (s, 3 H) ; 3,31 à 3,36 (m, 4 H) ; 3,53 (m, 4 H) ; 3,98 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,17 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,82 (d, J=16,5 Hz, 1 H) ; 4,90 à 4,98 (m, 2 H) ; 7,41 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,79 (s, 1 H) ; 8,03 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H)

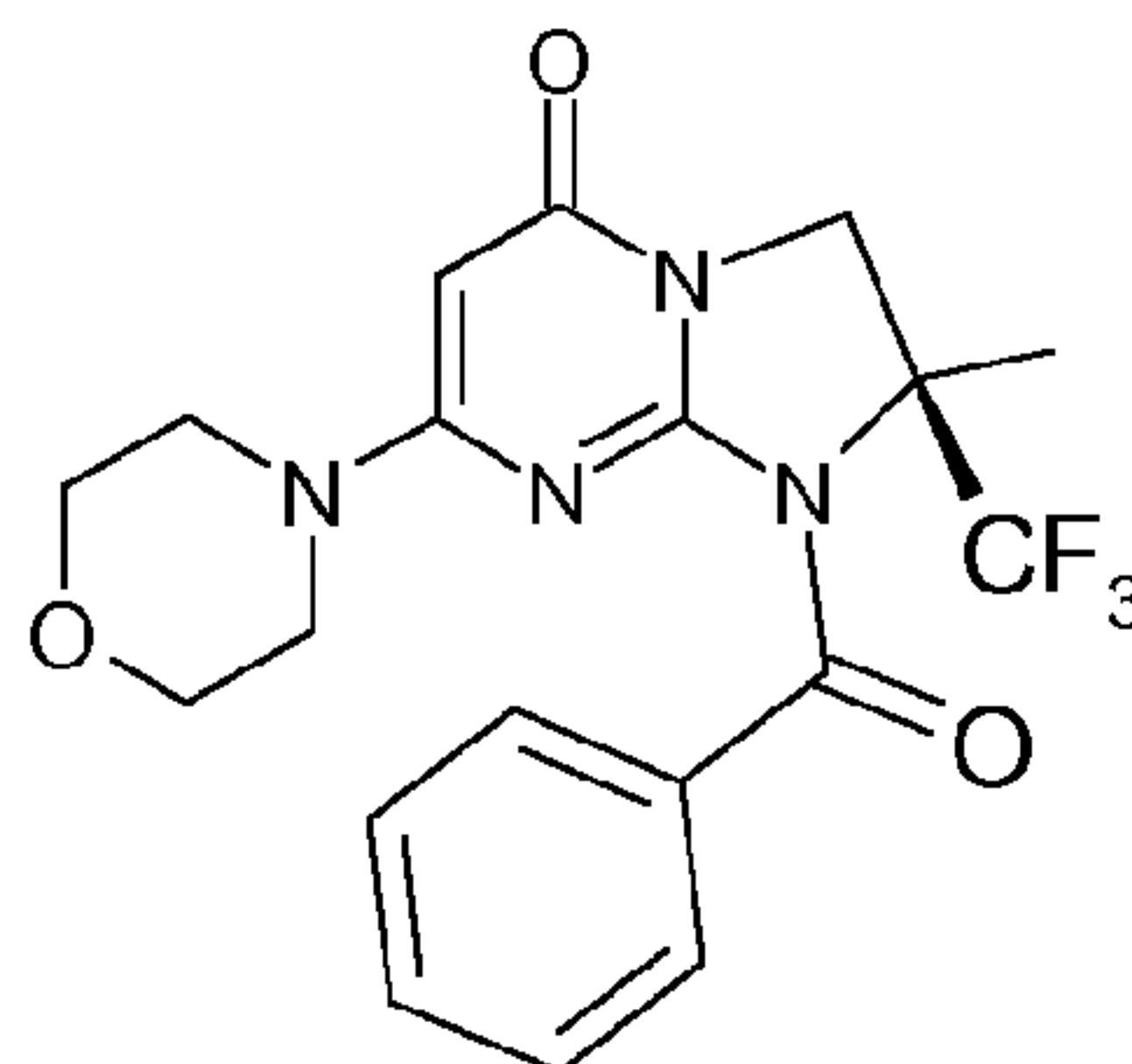
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,06

[M+H]⁺ : m/z 485

Exemple 21 : (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(phénylcarbonyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

78



- A une solution de 150 mg de la (2S)-2-méthyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1j), dans 3 mL de tétrahydrofuranne, sont ajoutés 14.2 mg d'hydrure de sodium.
- 5 Après 25 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0.092 mL de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante avant ajout de 1.5 mL d'une solution saturée en bicarbonate de sodium et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement séparée, lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis
- 10 concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol: 98/02), on obtient 49 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(phénylcarbonyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un solide marron,
- 15 dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

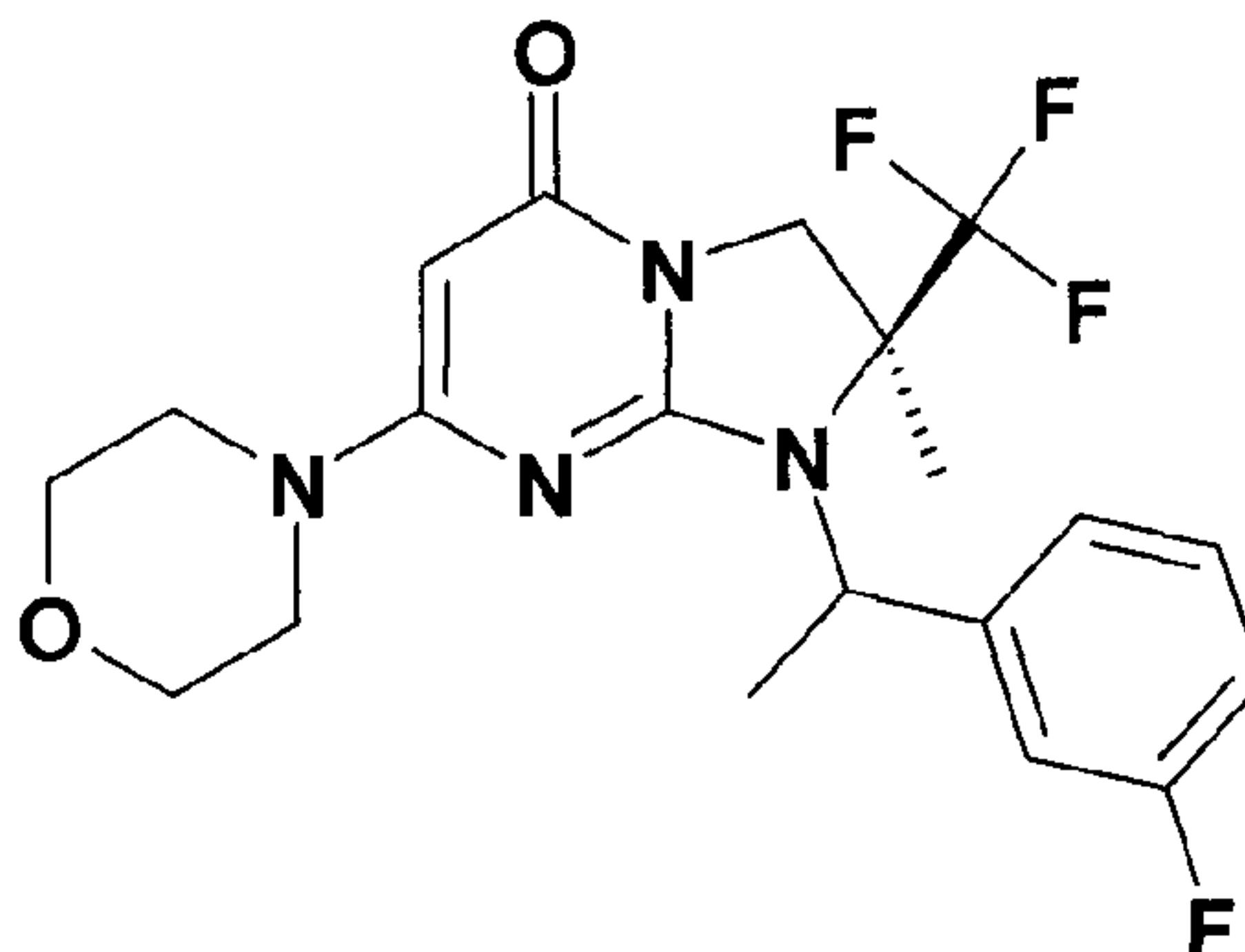
- 1,96 (s, 3 H) ; 2,72 à 2,92 (m, 4 H) ; 3,24 à 3,36 (m partiellement masqué, 4 H) ; 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,34 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 5,01 (s, 1 H) ; 7,45 (t, J=7,6 Hz, 2 H) ; 7,53 (t, J=7,6 Hz, 1 H) ; 7,63 (d, J=7,6 Hz, 2 H)
- 20

Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 3,76

[M+H]⁺ : m/z 409

Exemple 22 : (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



Stade b :

La séparation des deux diastéréoisomères de la (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one a été réalisée par chromatographie chirale à partir de 66 mg d'un mélange 65/35 des deux diastéréoisomères :

Phase stationnaire : Chiralpak^{MC} AD 20µm 8*35cm ; phase mobile: Heptane 85% EtOH 15%

On obtient ainsi 21 mg de la (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (500MHz) :

1,76 (s, 3 H) ; 1,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 3,16 à 3,28 (m, 4 H) ; 3,41 à 3,55 (m, 4 H) ; 4,03 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,82 (s, 1 H) ; 4,90 (q, J=6,8 Hz, 1 H) ; 7,07 (dt, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,27 à 7,40 (m, 3 H)

Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,07

[M+H]⁺ : m/z 427

Stade a : (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Le produit peut être préparé en suivant le mode opératoire décrit au
5 stade d de l'exemple 18 mais à partir de 300 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 643 mg de carbonate de césium et de 234 mg de 1-(1-chloroéthyl)-3-fluorobenzène dans 13 mL d'acétonitrile. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol:
10 97/03), on obtient 66 mg d'un mélange 65/35 des deux diastéréoisomères de la (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous la forme d'un résidu collant jaune pâle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

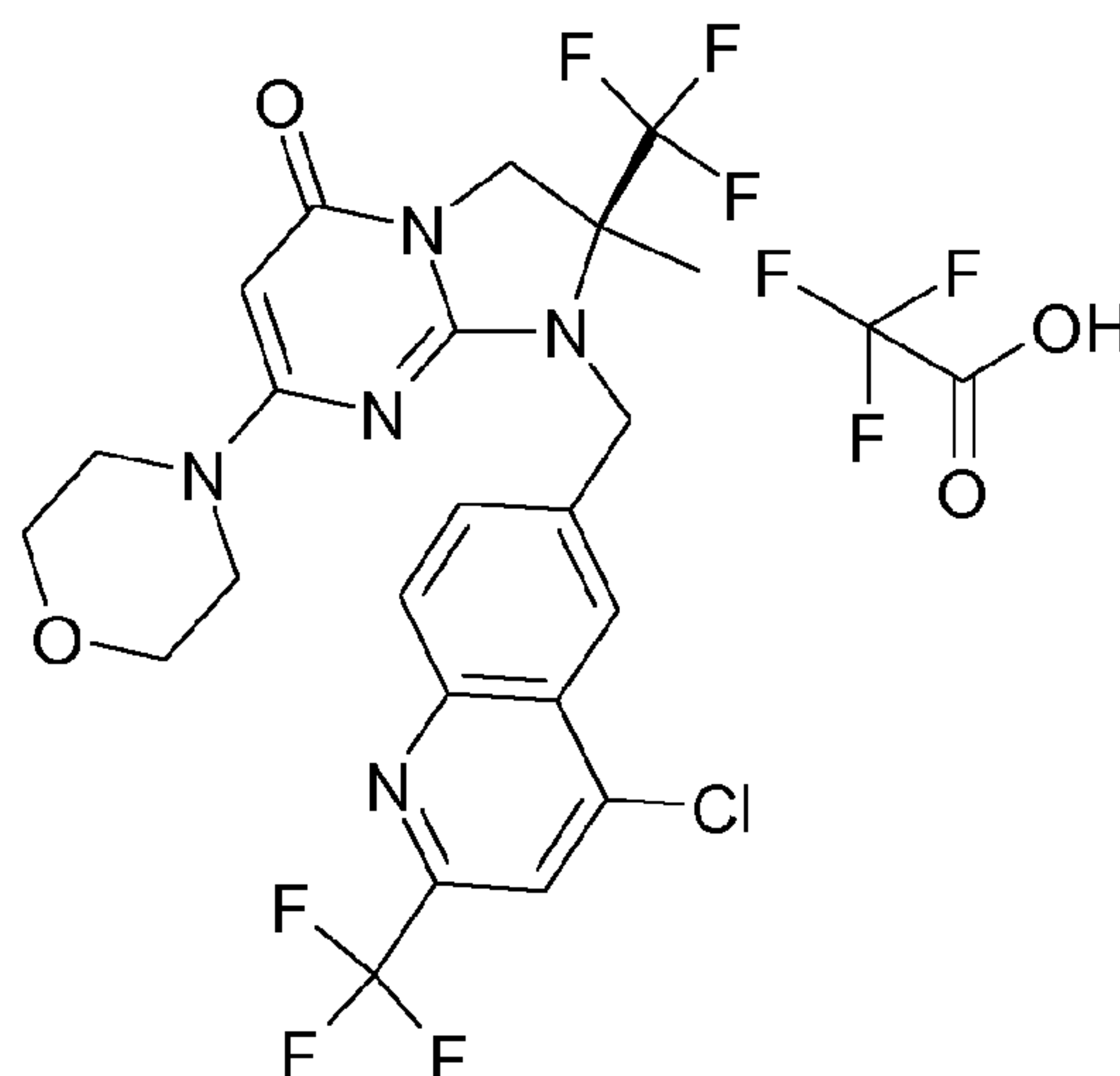
15 Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,59 et 0,67; mélange des diastéréoisomères

[M+H]⁺ : m/z 427 ; [M-H]⁻ : m/z 425

20 **Exemple 23 : -trifluoro acétate de (2S)-1-[[4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléin-6-yl]méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one**

81



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k de l'exemple 1 à partir de 95 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 101 mg de 6-(bromométhyl)-4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléine, en remplaçant l'hydrure de sodium par 203 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC / MS préparative (méthode C), on obtient 40 mg de la (2S)-1-{{4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléin-6-yl}méthyl}-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un sel de l'acide trifluoroacétique et sous forme d'une poudre beige, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

1,74 (s, 3 H) ; 3,26 à 3,31 (m, 4 H) ; 3,45 à 3,50 (m, 4 H) ; 4,03 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,90 (s, 1 H) ; 4,93 (s, 2 H) ; 8,03 (dd, J=2,0 et 8,8 Hz, 1 H) ; 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 8,28 (s, 1 H) ; 8,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H)

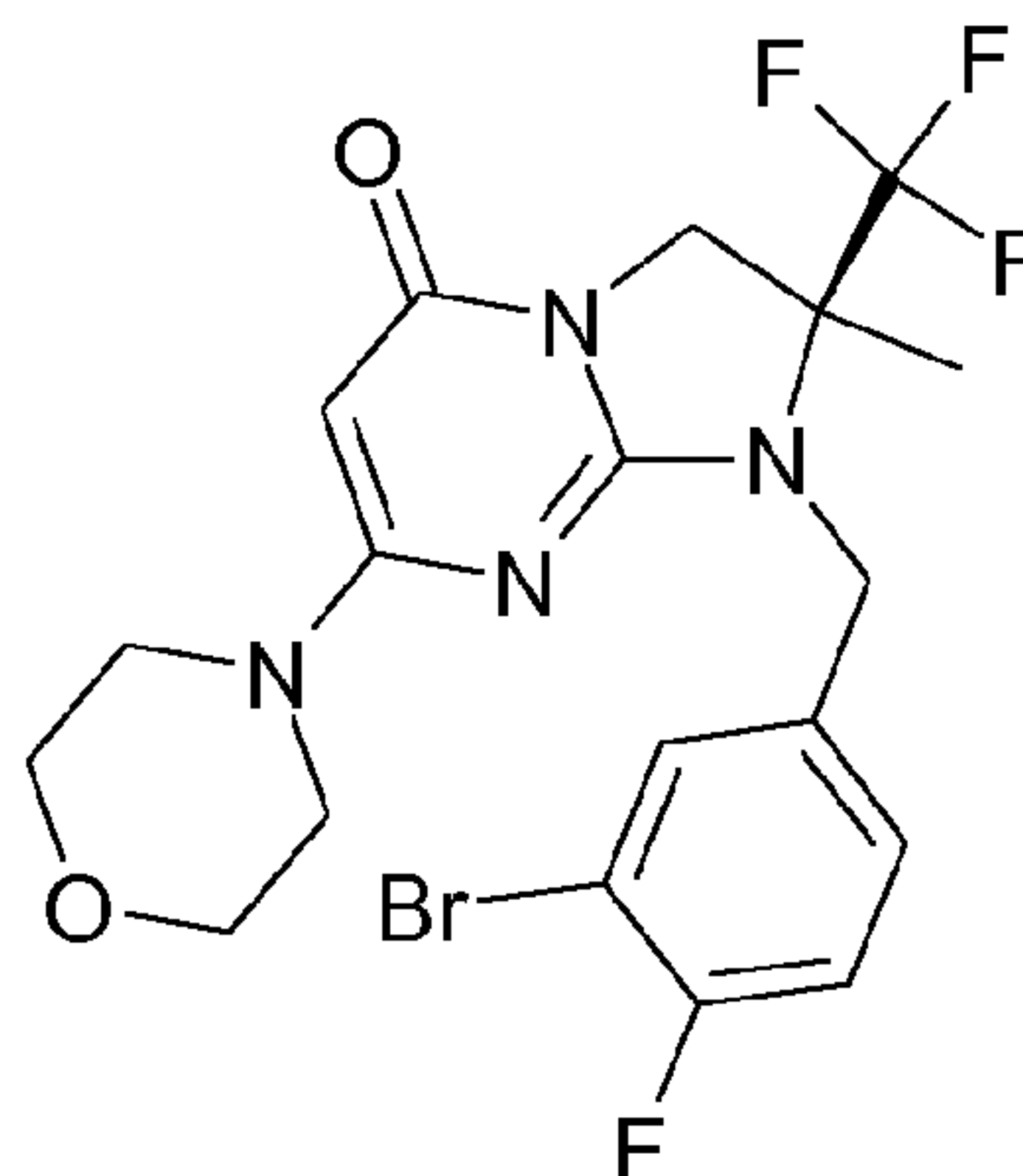
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,08

[M+H]⁺ : m/z 548

Exemple 24 : (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k
 5 de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 106 mg de 2-bromo-4-(bromométhyl)-1-fluorobenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC / MS préparative (méthode C), on obtient 50 mg de la (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one sous forme d'un semi-solide blanc cassé dont les caractéristiques ont les suivantes:

Spectre RMN 1H (400MHz) :

15 1,66 (s, 3 H) ; 3,29 à 3,41 (m, 4 H) ; 3,49 à 3,60 (m, 4 H) ; 3,98 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,60 (s, 2 H) ; 4,89 (s, 1 H) ; 7,33 (t, J=8,8 Hz, 1H) ; 7,38 à 7,46 (m, 1 H) ; 7,76 (dd, J=2,0 et 6,8 Hz, 1 H)

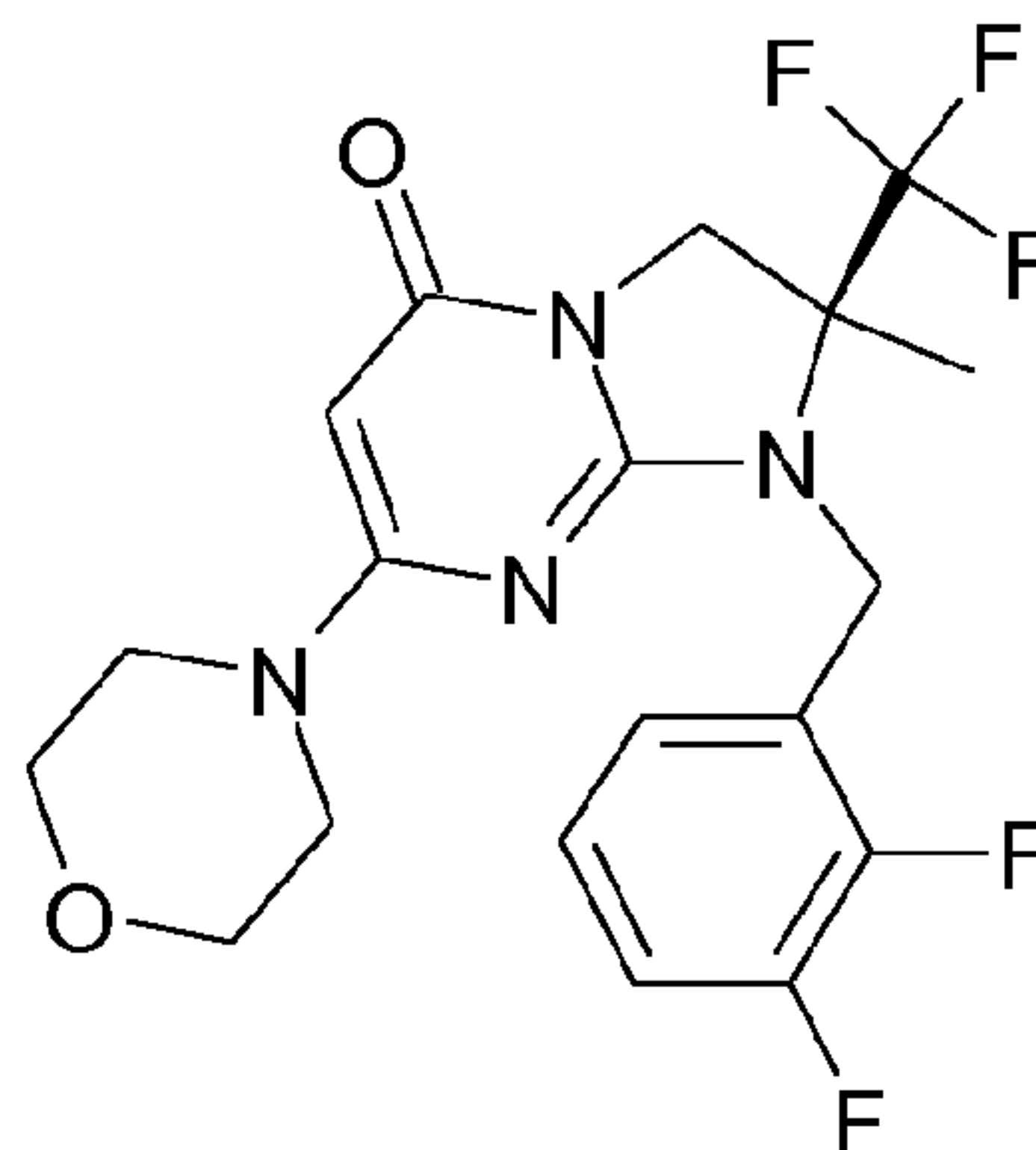
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,00

[M+H]⁺ : m/z 491

Exemple 25 : (2S)-1-(2,3-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k
 5 de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 82 mg de 1-(bromométhyl)-2,3-difluorobenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC / MS préparative (Méthode C), on obtient 90 mg de la (2S)-1-(2,3-
 10 difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un semi-solide blanc, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

1,67 (s, 3 H) ; 3,26 à 3,35 (m, 4 H) ; 3,49 à 3,58 (m, 4 H) ; 3,99 (d,
 15 J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,18 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,69 (s, 2 H) ; 4,89 (s, 1 H) ; 7,18 (m, 1 H) ; 7,25 (m, 1 H) ; 7,34 (m, 1 H)

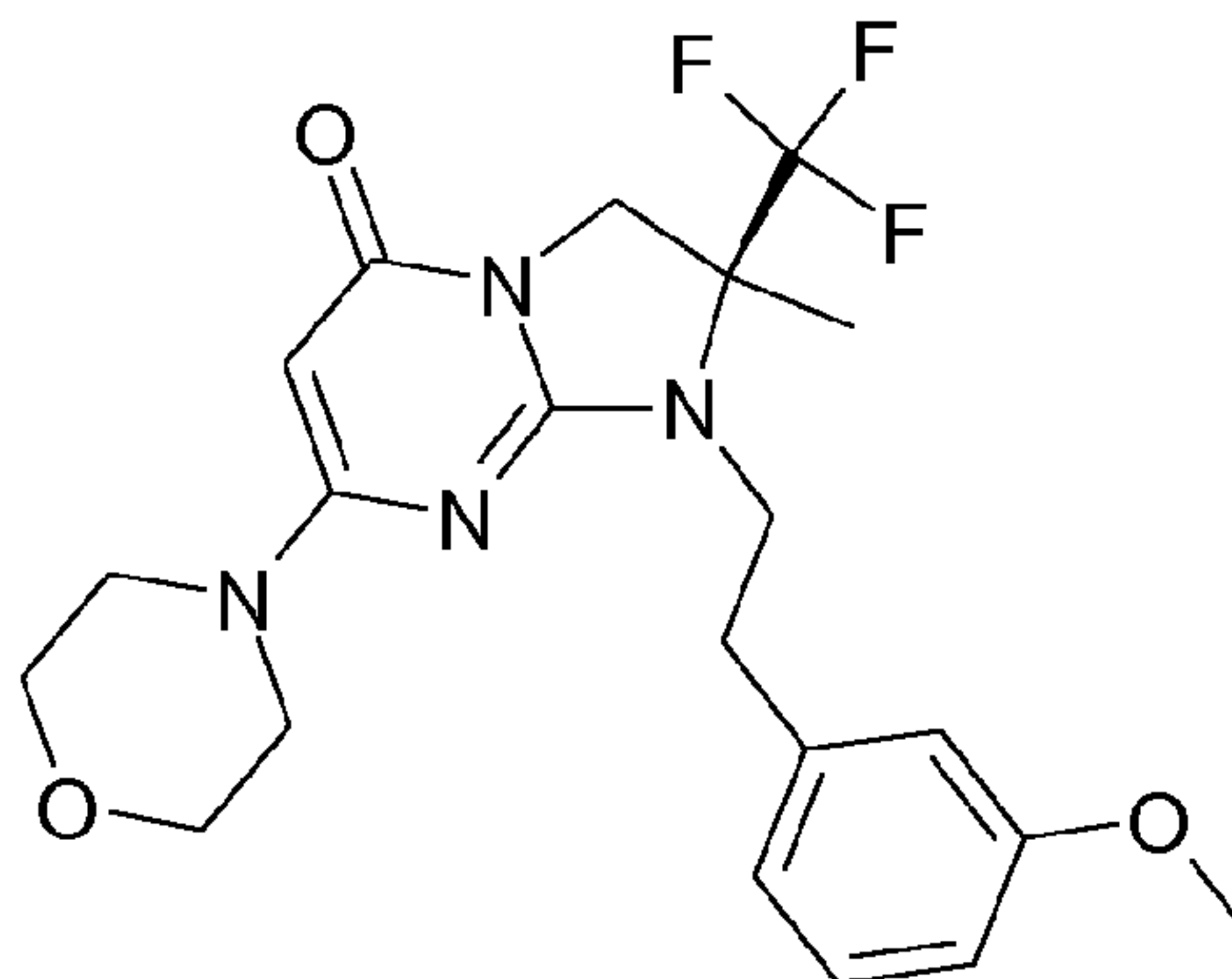
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,94

[M+H]⁺ : m/z 431

Exemple 26 : (2S)-1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k
 5 de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 85 mg de 1-(2-bromoéthyl)-3-méthoxybenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC /
 10 MS préparative (Méthode C), on obtient 65 mg de la (2S)-1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une huile, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz) :

15 1,55 (s, 3 H) ; 2,82 (m, 1 H) ; 2,98 (m, 1 H) ; 3,39 à 3,52 (m, 5 H) ; 3,54 à 3,67 (m, 5 H) ; 3,73 (s, 3 H) ; 3,84 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,12 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,88 (s, 1 H) ; 6,79 (m, 3 H) ; 7,22 (m, 1 H)

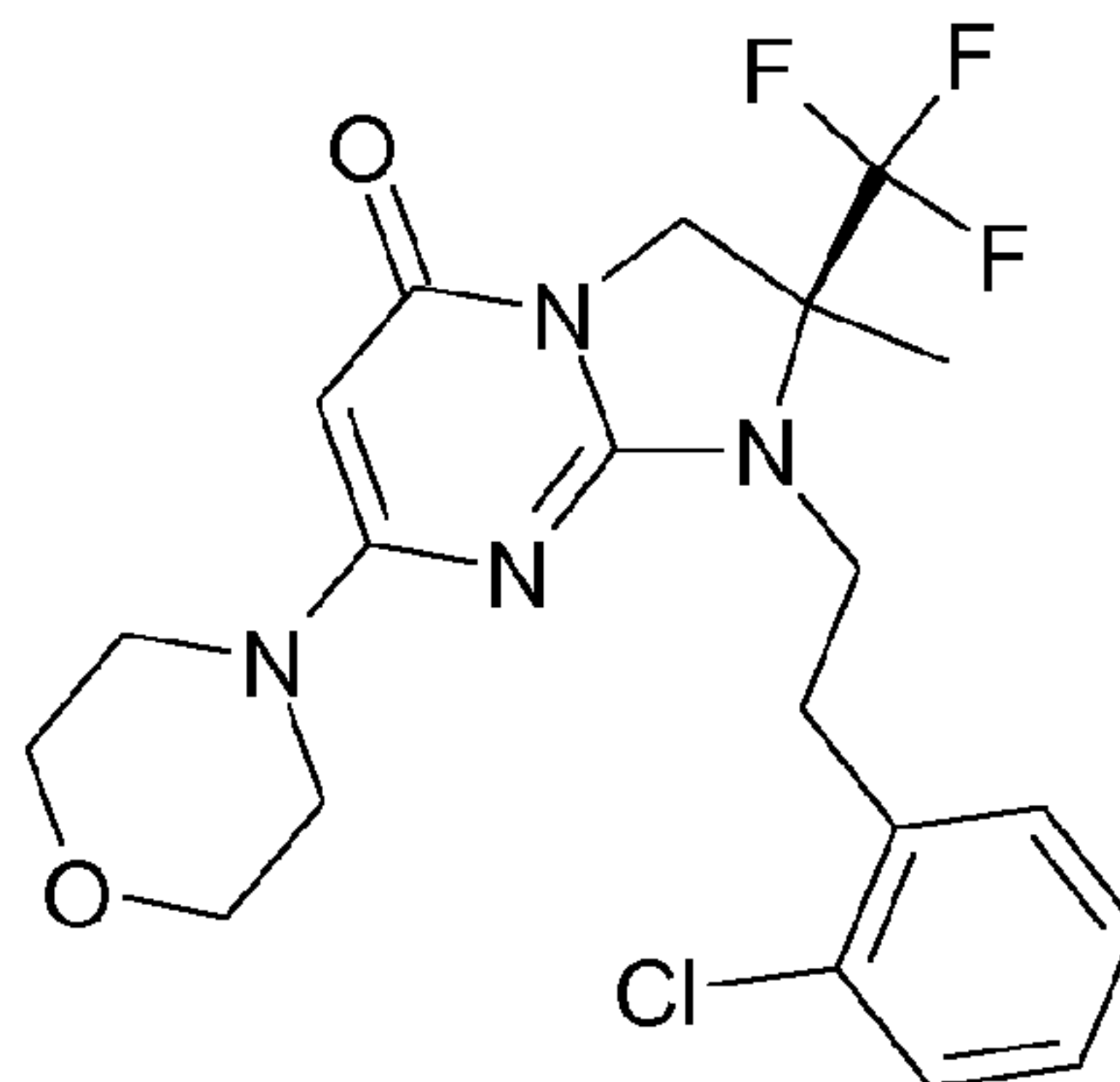
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,96

[M+H]⁺ : m/z 439

Exemple 27 : (2S)-1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k
 5 de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 87 mg de 1-(2-bromoéthyl)-2-chlorobenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC /
 10 MS préparative (Méthode C), on obtient 40 mg de la (2S)-1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un solide blanc cassé, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

15 1,56 (s, 3 H) ; 3,02 (m, 1 H) ; 3,16 (m, 1 H) ; 3,31 à 3,53 (m partiellement masqué, 5 H) ; 3,57 à 3,67 (m, 5 H) ; 3,86 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1H) ; 4,87 (s, 1 H) ; 7,24 à 7,36 (m, 3 H) ; 7,41 à 7,47 (m, 1 H)

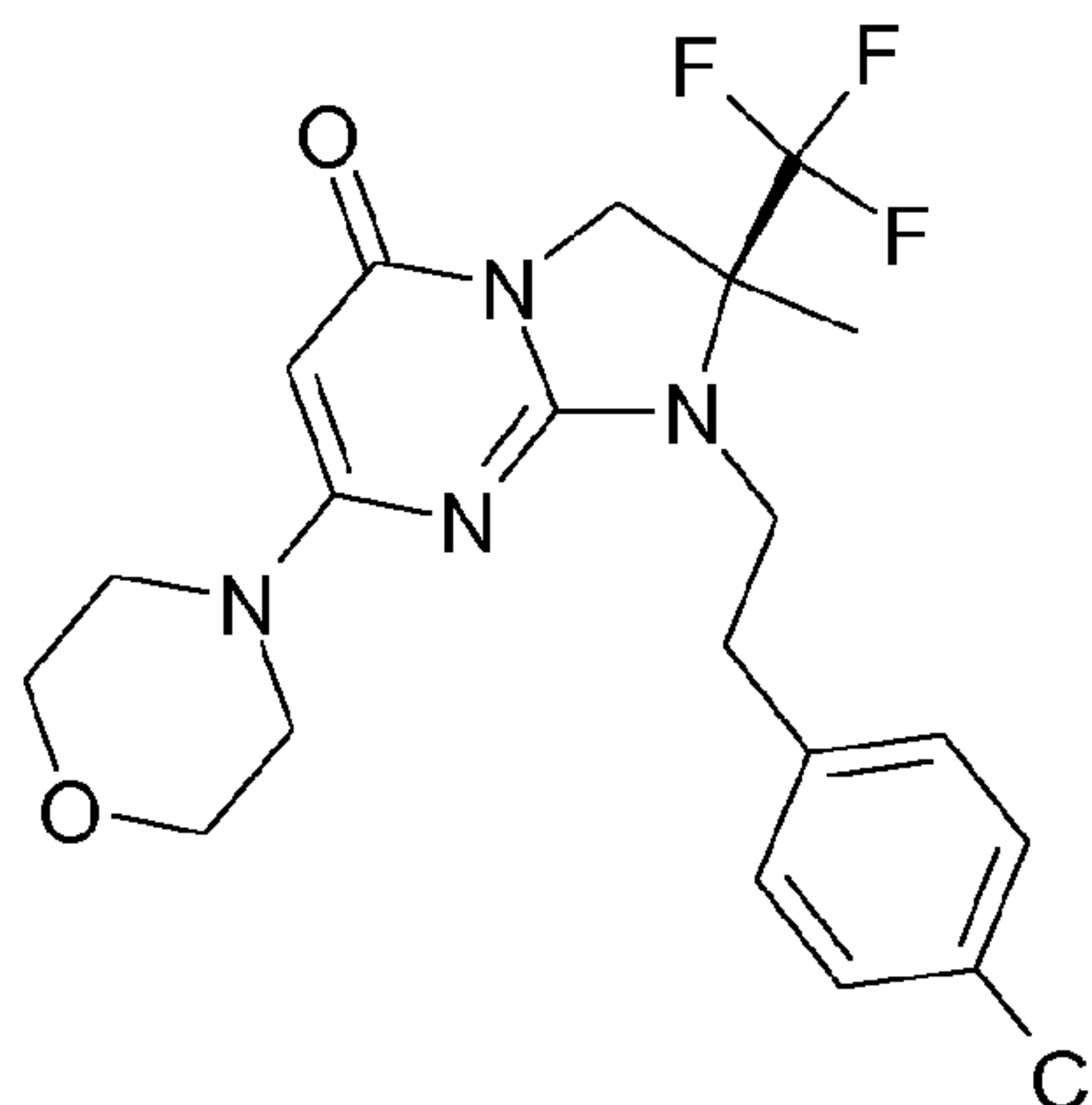
Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 1,04

20 [M+H]⁺ : m/z 443

Exemple 28 : (2S)-1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



- 5 Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 87 mg de 1-(2-bromoéthyl)-4-chlorobenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC /
- 10 MS préparative (Méthode C) on obtient 65 mg de la (2S)-1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

- 15 1,53 (s, 3 H) ; 2,81 à 2,91 (m, 1 H) ; 2,95 à 3,06 (m, 1 H) ; 3,32 à 3,51 (m partiellement masqué, 5 H) ; 3,55 à 3,67 (m, 5 H) ; 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,87 (s, 1 H) ; 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2 H)

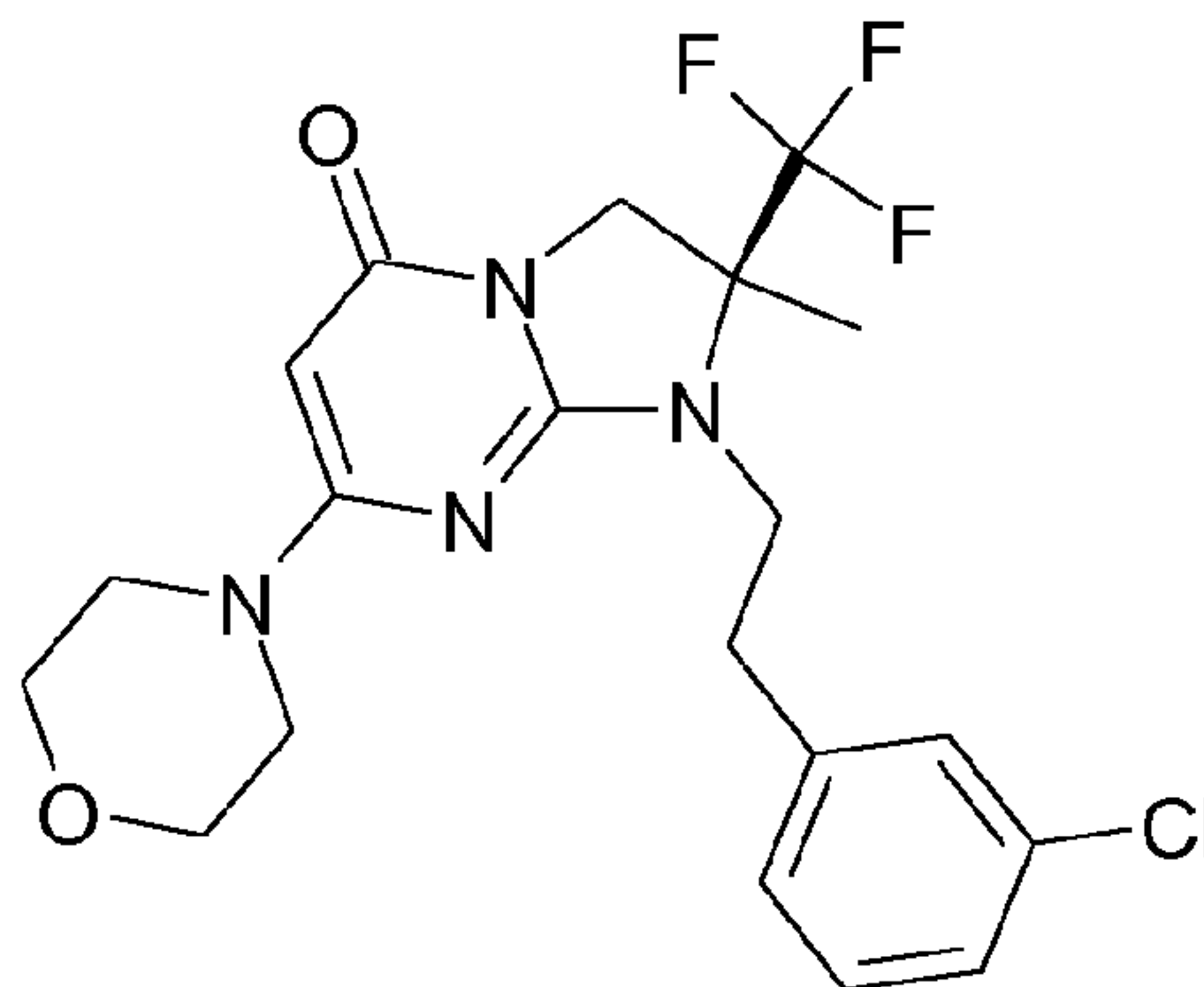
Spectrométrie de Masse : méthode A

- 20 Temps de rétention Tr (min) = 1,05

[M+H]⁺ : m/z 443

Exemple 29 : (2S)-1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



- 5 Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k de l'exemple 1 à partir de 100 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one (exemple 1j) et de 87 mg de 1-(2-bromoéthyl)-3-chlorobenzène, en remplaçant l'hydrure de sodium par 214 mg de carbonate de césium. Après purification par HPLC /
- 10 MS préparative (Méthode C), on obtient 38 mg de la (2S)-1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une huile, dont les caractéristiques ont les suivantes :

Spectre RMN 1H :

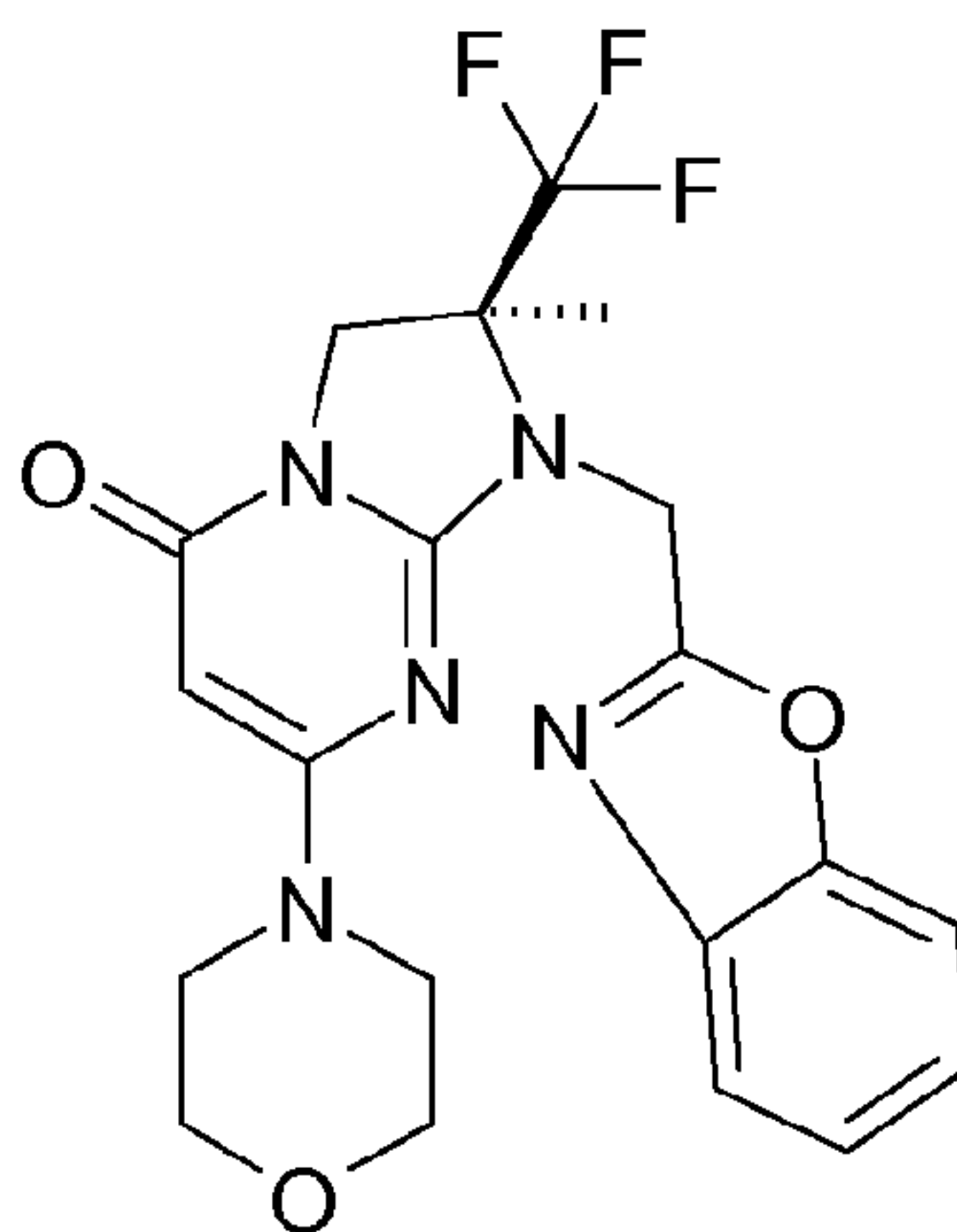
- 15 1,56 (s, 3 H) ; 2,83 à 2,93 (m, 1 H) ; 2,96 à 3,05 (m, 1 H) ; 3,31 à 3,55 (m partiellement masqué, 5 H) ; 3,58 à 3,68 (m, 5 H) ; 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,88 (s, 1 H) ; 7,19 (d large, J=7,5 Hz, 1 H) ; 7,26 à 7,39 (m, 3 H)

Spectrométrie de Masse : méthode A

- 20 Temps de rétention Tr (min) = 1,04

[M+H]⁺ : m/z 443

Exemple 30 : (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



Stade b :

- 5 Dans un four micro-ondes sont placés 210 mg de la (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-7-chloro-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dans 2 mL de morpholine. Après 18 min d'irradiation micro-ondes à une température de 85°C, le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle. Le mélange obtenu est lavé par de
- 10 l'eau puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium avant d'être séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré à sec sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol: gradient de 0 à 50% de MeOH), on obtient 112 mg de la (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-2-méthyl-7-
- 15 (morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une meringue jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

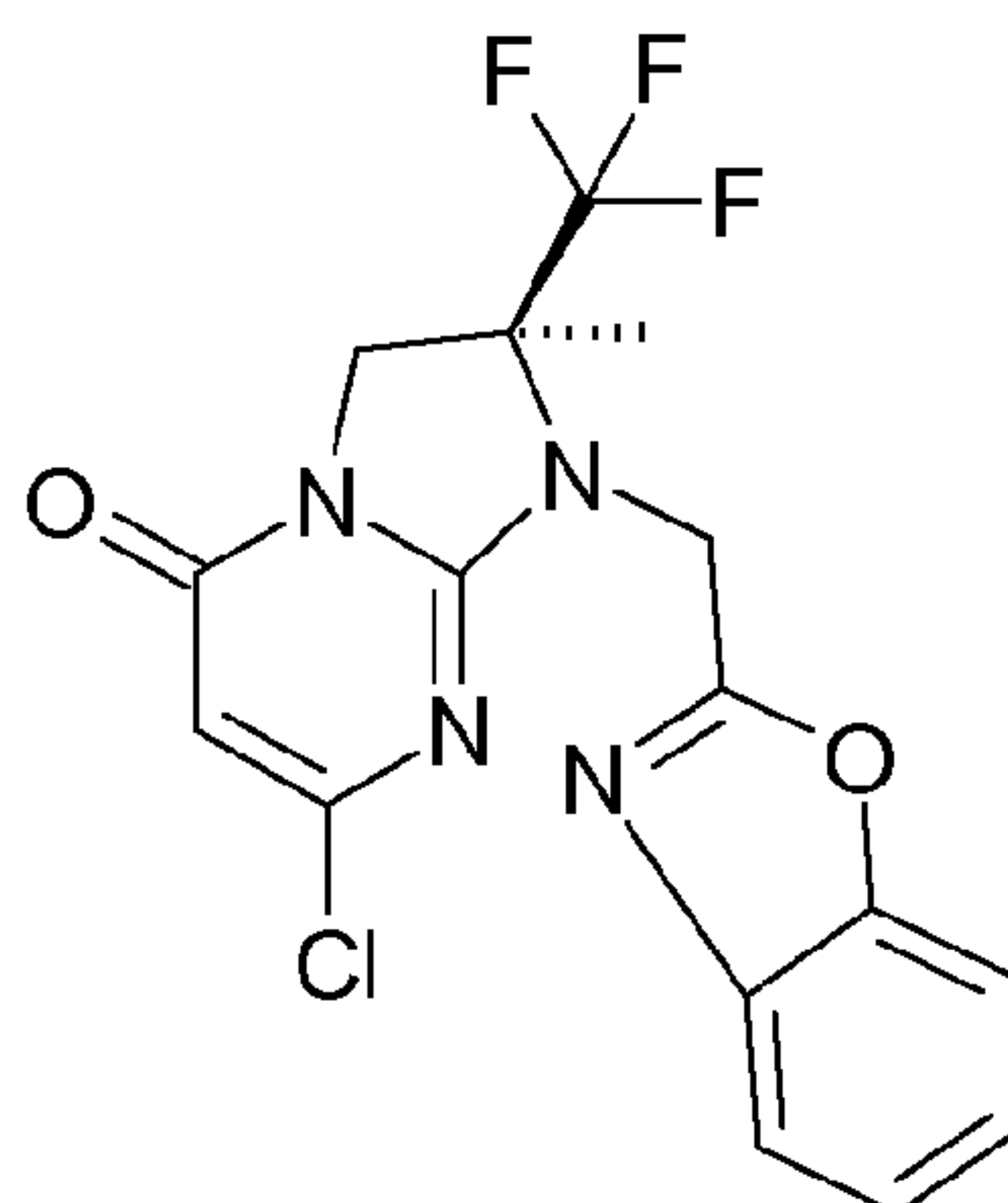
Spectre RMN 1H (400MHz):

- 1,76 (s, 3 H) ; 3,17 à 3,24 (m, 4 H) ; 3,32 à 3,41 (m, 4 H) ; 4,02 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,24 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,85 (s, 1 H) ; 4,95 (s, 2 H) ; 7,32 à 7,42 (m, 2H) ; 7,66 à 7,75 (m, 2 H)
- 20

Spectrométrie de Masse : méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,81

[M+H]⁺ : m/z 436 ; [M-H]⁻ : m/z 434



Stade a : (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-2-méthyl-7-chloro-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

5 Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade k de l'exemple 1 à partir de 160 mg de la (2S)-7-chloro-2-méthyl-2-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one (exemple 1 stade h'), 106 mg de 2-(chlorométhyl)-1,3-benzoxazole, en remplaçant l'hydrure de sodium par 360 mg de carbonate de césium. Après 15 heures de
10 réaction à une température voisine de 20°C et traitement comme décrit à l'exemple 1k, on obtient 211 mg de (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-7-chloro-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une meringue marron, dont les caractéristiques sont les suivantes :

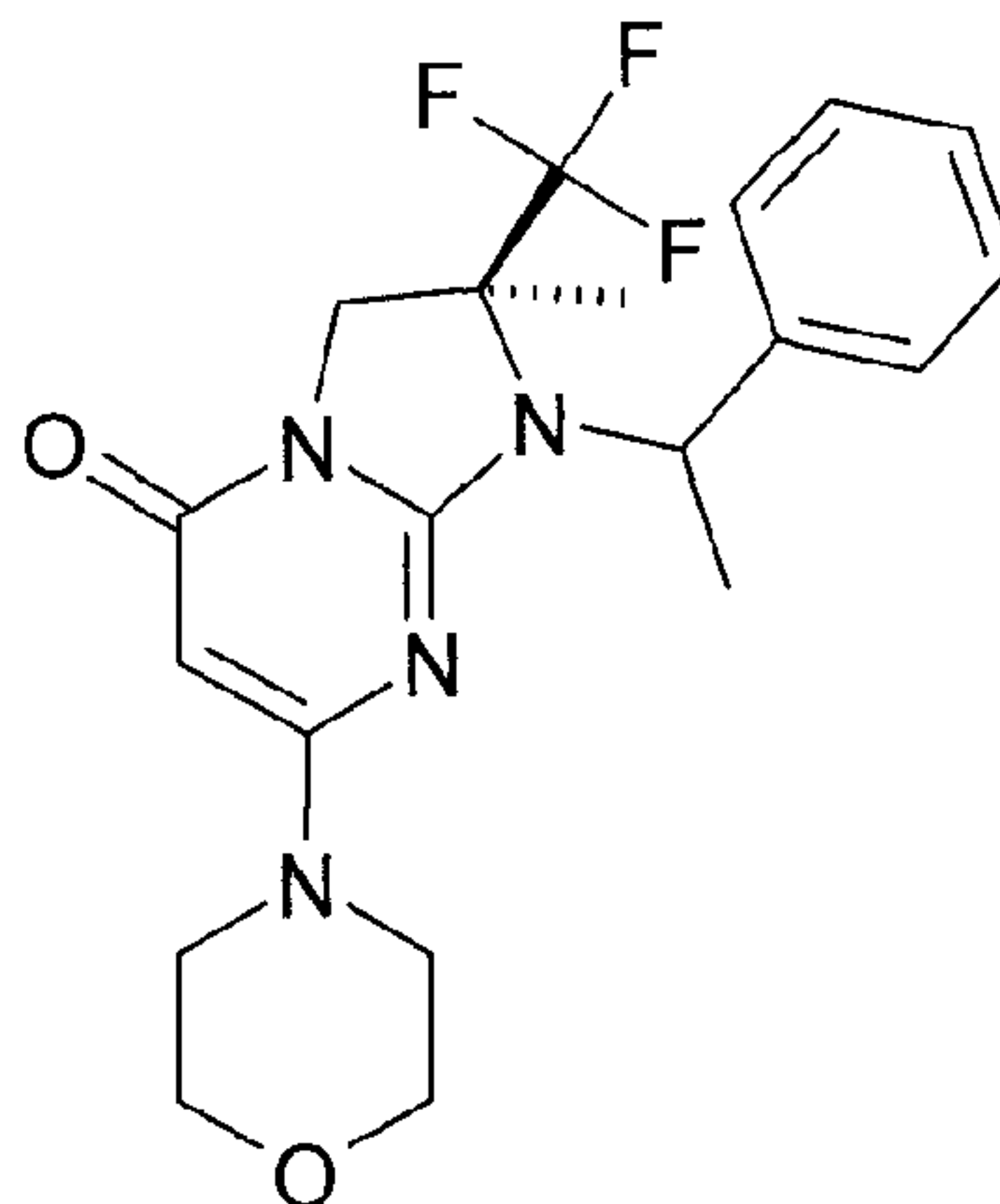
15 Spectrométrie de Masse : méthode A ;

[M+H]⁺ : m/z 385

Temps de rétention Tr (min) = 1.30mn

Exemple 31 : (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one
20

90

**Stade b :**

La séparation des deux diastéréoisomères de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R et 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one a été réalisée par chromatographie chirale à partir de 60 mg d'un mélange 65/35 des deux diastéréoisomères :

Phase stationnaire : Chiralpak^{MC} AD 20 μ m 8*35cm

Phase mobile: Heptane (90%) EtOH (5%) MeOH (5%)

On obtient ainsi 16.4 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre RMN 1H (400MHz):

1,76 (s, 3 H) ; 1,82 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 3,12 à 3,25 (m, 4 H) ; 3,37 à 3,55 (m, 4 H) ; 3,99 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,17 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,79 (s, 1 H) ; 4,87 (q, J=6,8 Hz, 1 H) ; 7,17 à 7,27 (t, J=7,5 Hz, 1 H) ; 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2 H) ; 7,46 (d, J=7,5 Hz, 2 H)

Spectrométrie de Masse : Méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,04

[M+H]⁺ : m/z 409

Pouvoir rotatoire : PR= +16.6 \pm 0.7; c = 2.08mg/0.5ML DMSO.

Stade a : (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-((1R et 1S)-1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Le produit peut être préparé comme décrit au stade d de l'exemple 18 mais à partir de 500 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 1 g de carbonate de césium et de 346 mg de (1-chloroéthyl)benzène dans 25 mL d'acétonitrile. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂/MeOH: 97/03), on obtient 60 mg d'un mélange 65/35 des deux diastéréoisomères de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-((1R et 1S)-1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous la forme d'une poudre orange, dont les caractéristiques sont les suivantes :

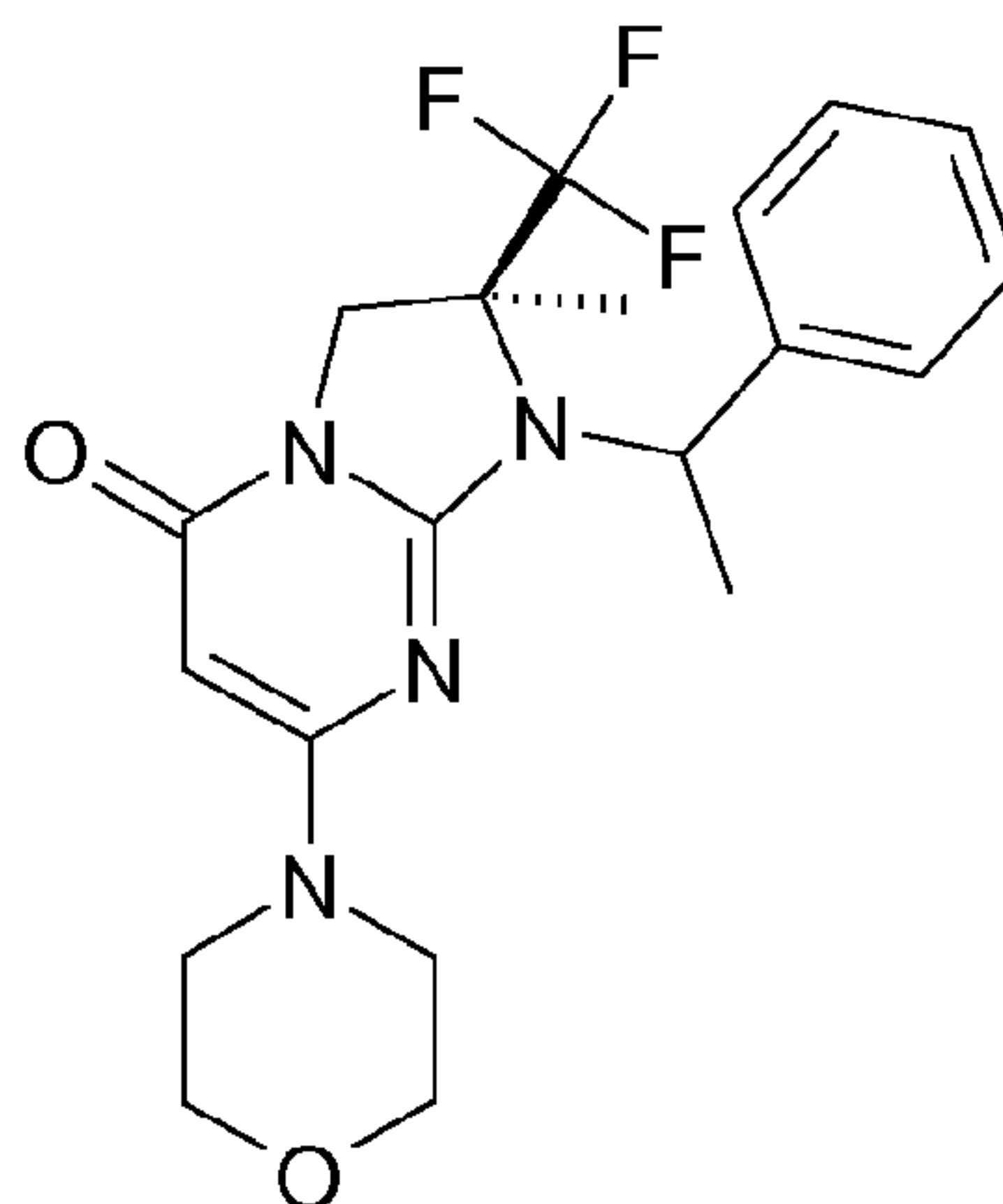
Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,00 et 4,04; mélange d'isomères 2/3-1/3

[M+H]⁺ : m/z 409

15

Exemple 32 : (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one



20 La séparation chirale décrite ci-dessus, au stade b de l'exemple 31, a aussi donné 27.9 mg du second diastéréoisomère de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R et 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-

dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

1,76 (d, J=7,0 Hz, 3 H) ; 1,77 (s, 3 H) ; 3,17 à 3,25 (m, 4 H) ; 3,49 (m, 4 H) ; 3,96 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,85 (s, 1 H) ; 4,90 (q, J=7,0 Hz, 1 H) ; 7,20 (t, J=7,6 Hz, 1 H) ; 7,30 (t, J=7,6 Hz, 2 H) ; 7,42 (t, J=7,6 Hz, 2 H)

Spectrométrie de Masse : méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 4,00

[M+H]⁺ : m/z 409

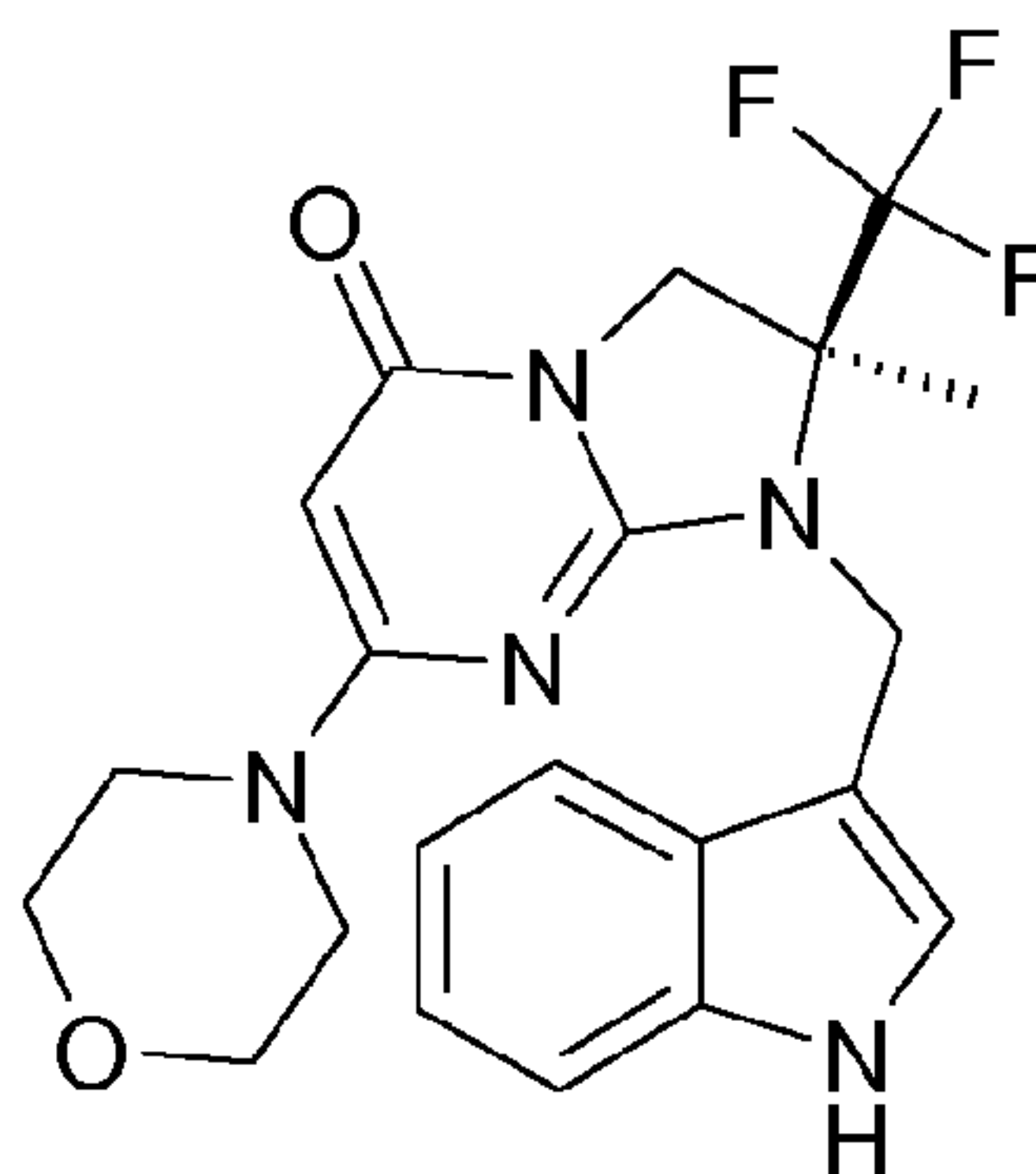
Pouvoir rotatoire : PR= -95.7+/-1.6; c = 951mg/0.5ML DMSO.

Exemple 33 : (2S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

15

Stade c :

Chiral



A une solution de 200 mg de 3-[[[(2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle dans 3 mL de chlorure de méthylène est ajouté 1 mL d'acide trifluoroacétique. Après une nuit à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Après purification par LC MS préparative (Méthode D),

20

on concentre l'acétonitrile puis on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, par deux fois de l'eau et une fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique
5 résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec, sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau puis lyophilisé. On obtient ainsi 75 mg de (2S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'un lyophilisat de couleur rosée, dont les caractéristiques
10 sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

1,54 (s, 3 H) ; 3,41 à 3,48 (m, 4 H) ; 3,57 à 3,64 (m, 4 H) ; 3,87 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,11 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,65 (d, J=16,1 Hz, 1 H) ; 4,90 (s, 1 H) ;
15 4,96 (d, J=16,1 Hz, 1 H) ; 6,97 (dt, J=1,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,08 (dt, J=1,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,32 à 7,39 (m, 2 H) ; 7,65 (d large, J=8,1 Hz, 1 H) ; 10,97 (s large, 1 H)

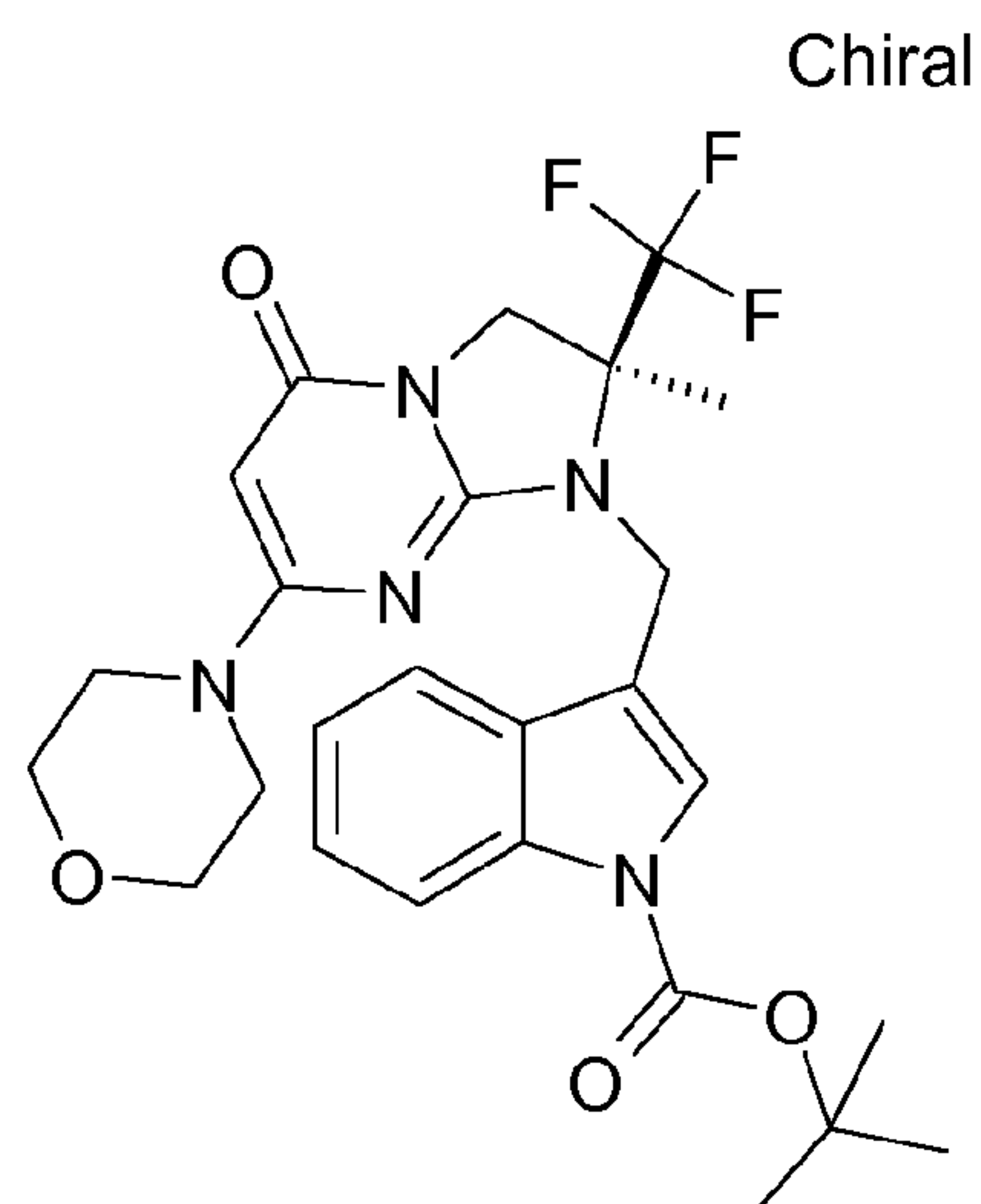
Spectrométrie de masse : Méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,91

[M+H]⁺ : m/z 434 ;

20

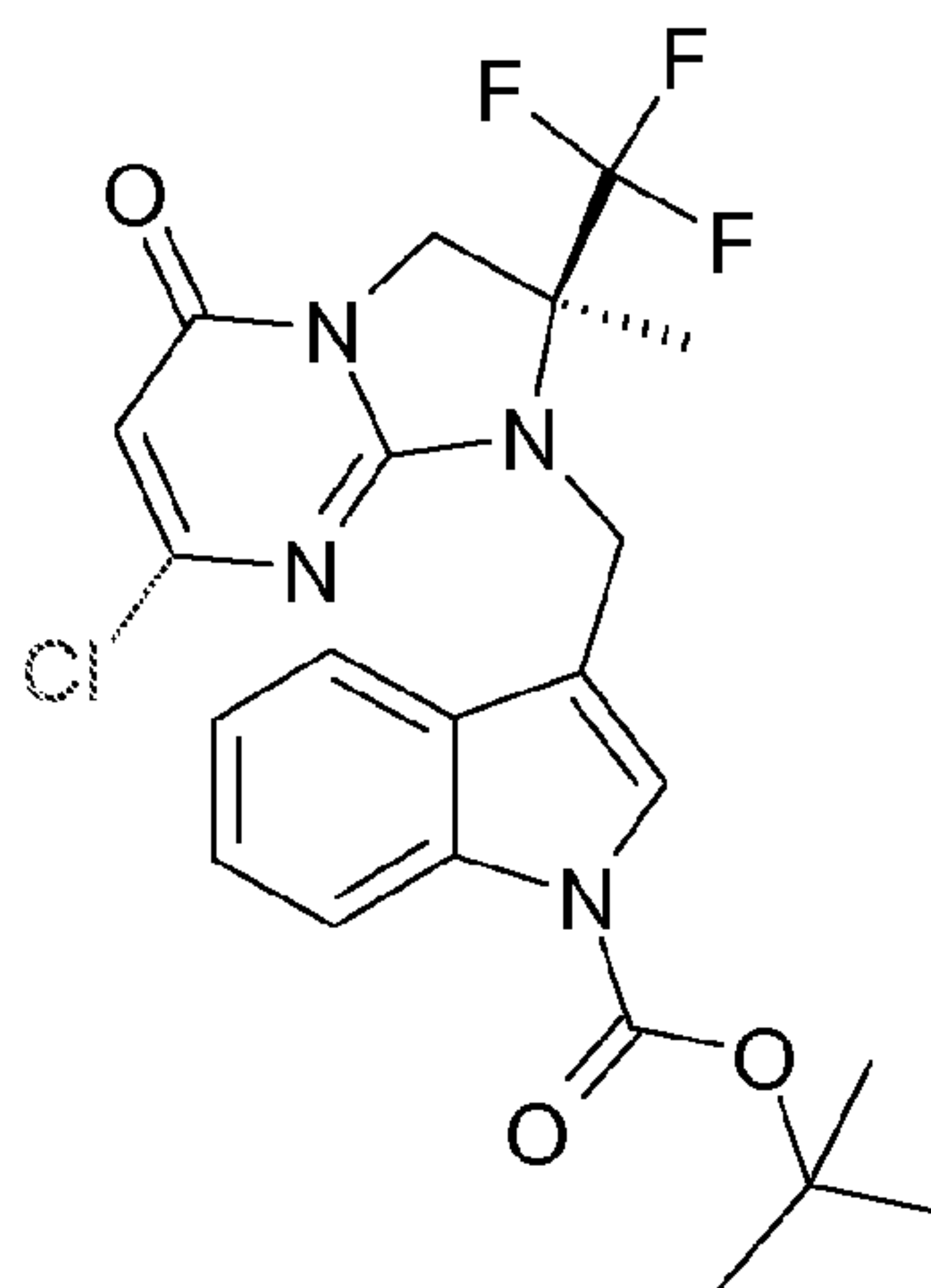
Stade b : 3-[[[(2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle



Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade b de l'exemple 30, mais à partir de 371 mg de 3-[[7-chloro-(2S)-2-méthyl-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle, dans 5 mL de morpholine. Après 20mn d'irradiation micro-ondes à une température de 90°C, et purification par chromatographie sur colonne de silice du mélange réactionnel (éluant: CH₂Cl₂/MeOH: gradient de 100/0 à 90/10), on obtient 200 mg de 3-[[2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade a : 3-[[7-chloro-(2S)-2-méthyl-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle

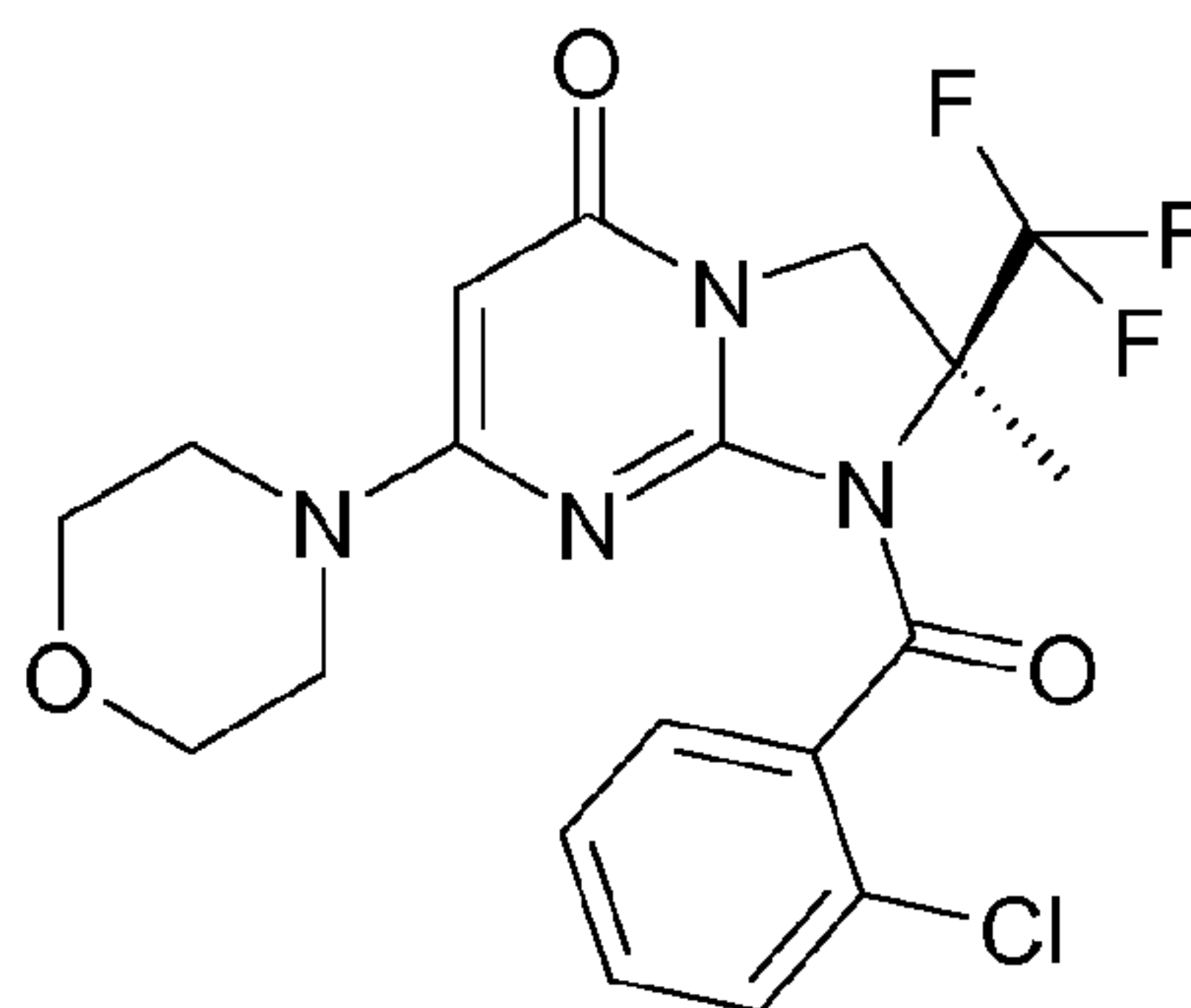
95



Le produit peut être préparé comme décrit au stade a de l'exemple 30 mais à partir de 204 mg 7-chloro-(2S)-2-méthyl-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 250 mg de 3-(bromométhyl)-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle et de 525 mg de carbonate de césium en remplaçant l'acétonitrile par la diméthylformamide. Après quatre jours d'agitation à une température voisine de 20°C, on obtient 370 mg d'un mélange contenant 3-[[7-chloro-(2S)-2-méthyl-5-oxo-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-1(5H)-yl]méthyl]-1H-indole-1-carboxylate de 2-méthylpropan-2-yle qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Exemple 34 : Synthèse de (2S)-1-[(2-chlorophényl)carbonyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



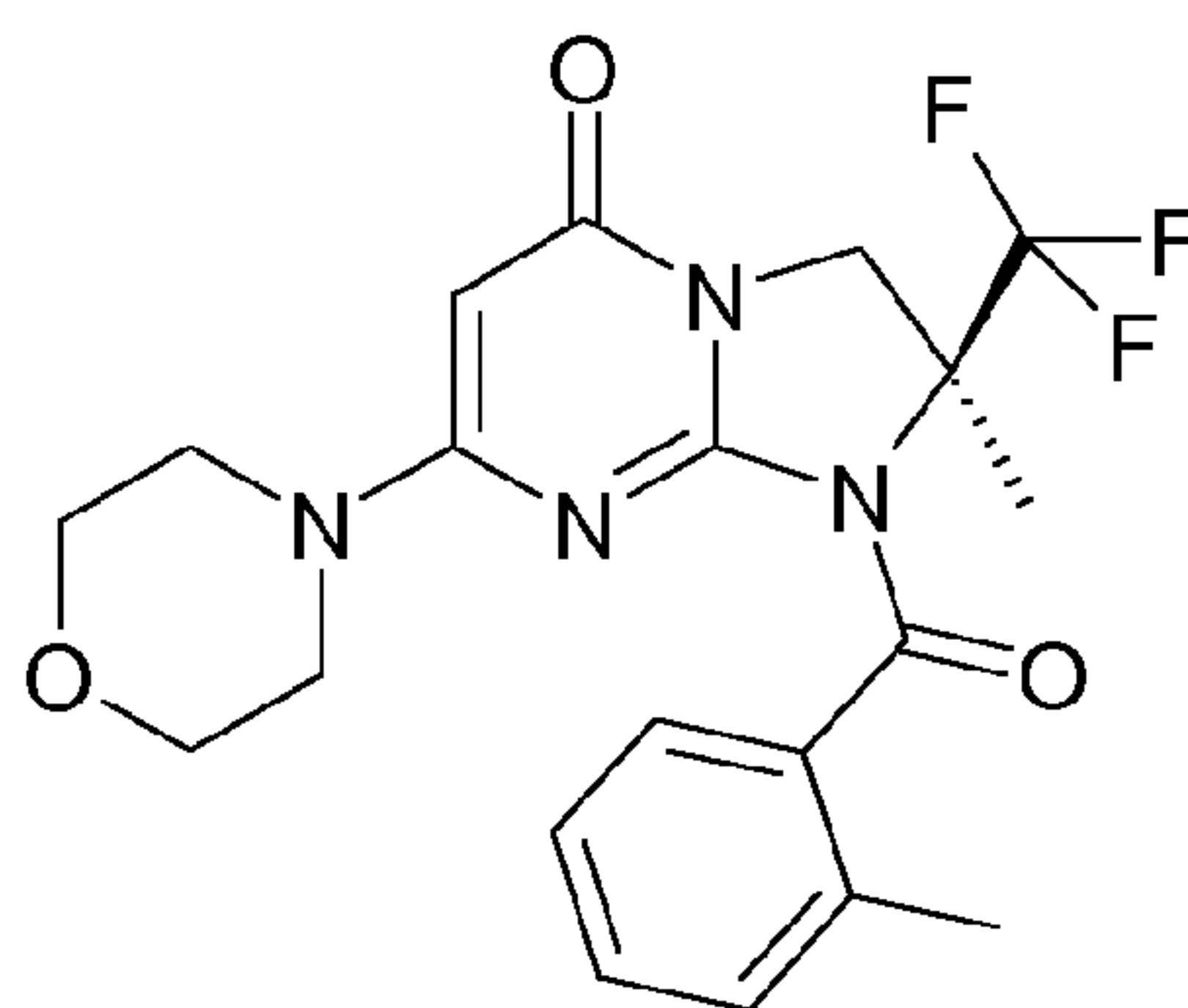
15

Le produit peut être préparé comme décrit à l'exemple 21 mais à partir de 200 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 31 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et de 115 mg de chlorure de 2-chlorobenzoyl dans 4 mL de tétrahydrofurane. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol ; gradient de 100/0 à 97/03), on obtient 74 mg de la (2S)-1-[(2-chlorophényl)carbonyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une meringue ivoire, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 Spectre RMN 1H (400MHz):
 2,03 (s, 3 H) ; 2,70 à 2,93 (m, 4 H) ; 3,33 à 3,41 (m, 4 H) ; 4,07 (m étalé, 1 H) ; 4,35 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 5,04 (s, 1 H) ; 7,40 à 7,58 (m, 4 H)
 Spectrométrie de masse : méthode A
 Temps de rétention Tr (min) = 0,89
 15 [M+H]⁺ : m/z 443

Exemple 35 : (2S)-2-méthyl-1-[(2-méthylphényl)carbonyl]-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Chiral



- 20 Le produit peut être préparé comme décrit à l'exemple 21 mais à partir de 200 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 31 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et de 101 mg de chlorure de 2-méthylbenzoyl dans 4 mL de tétrahydrofurane. Après purification par chromatographie sur colonne de

silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH ; gradient de 100/0 à 97/03), on obtient 44 mg de la (2S)-2-méthyl-1-[(2-méthylphényl)carbonyl]-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une meringue ivoire, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (400MHz):

2,03 (s, 3 H) ; 2,24 (s, 3 H) ; 2,70 à 2,90 (m, 4 H) ; 3,23 à 3,41 (m partiellement masqué, 4 H) ; 4,04 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1 H) ; 5,00 (s, 1H) ; 7,16 à 7,42 (m, 4 H)

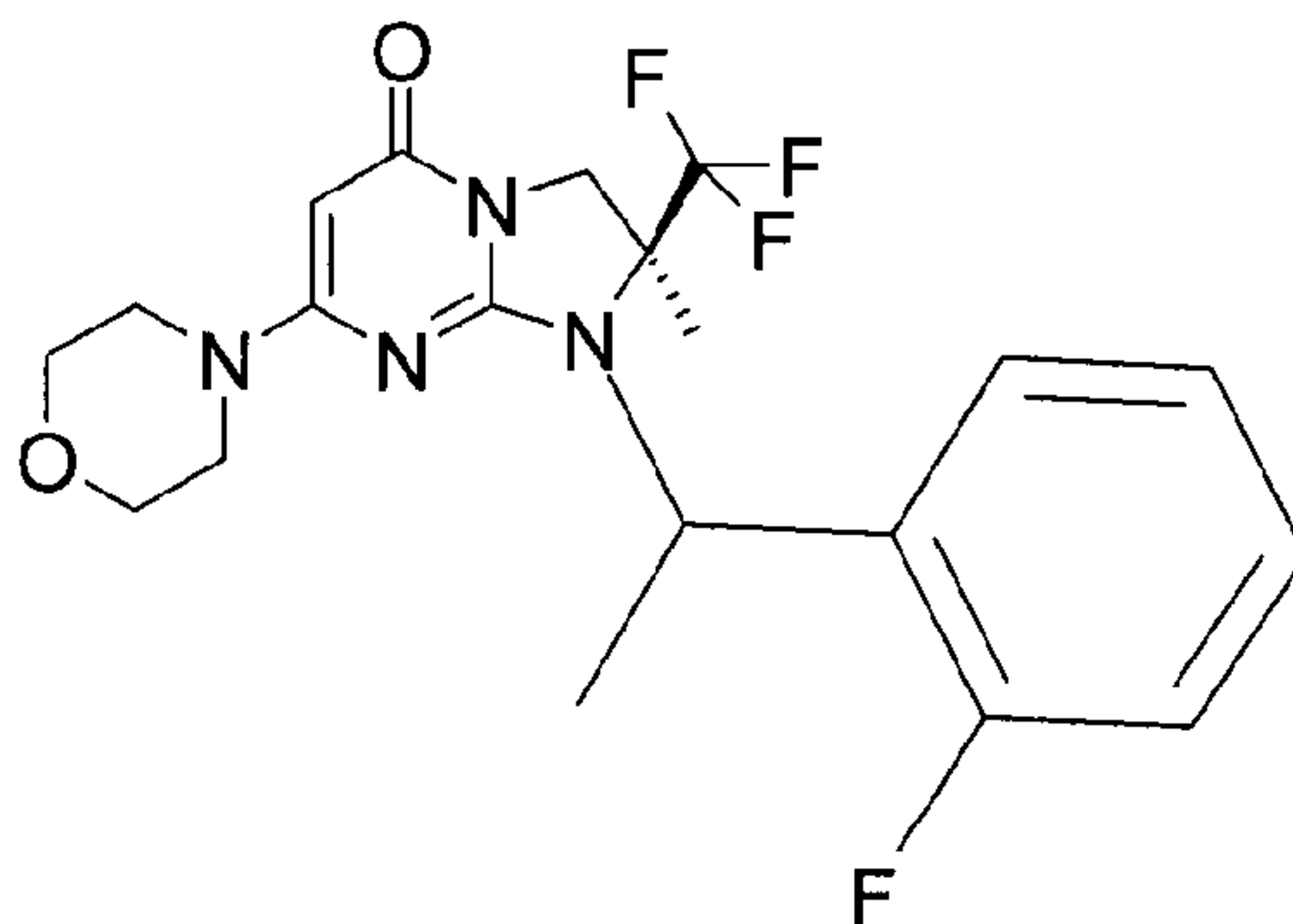
Spectrométrie de masse : Méthode B

Temps de rétention Tr (min) = 3,92

[M+H]⁺ : m/z 423

Exemple 36 : (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

Stade b :



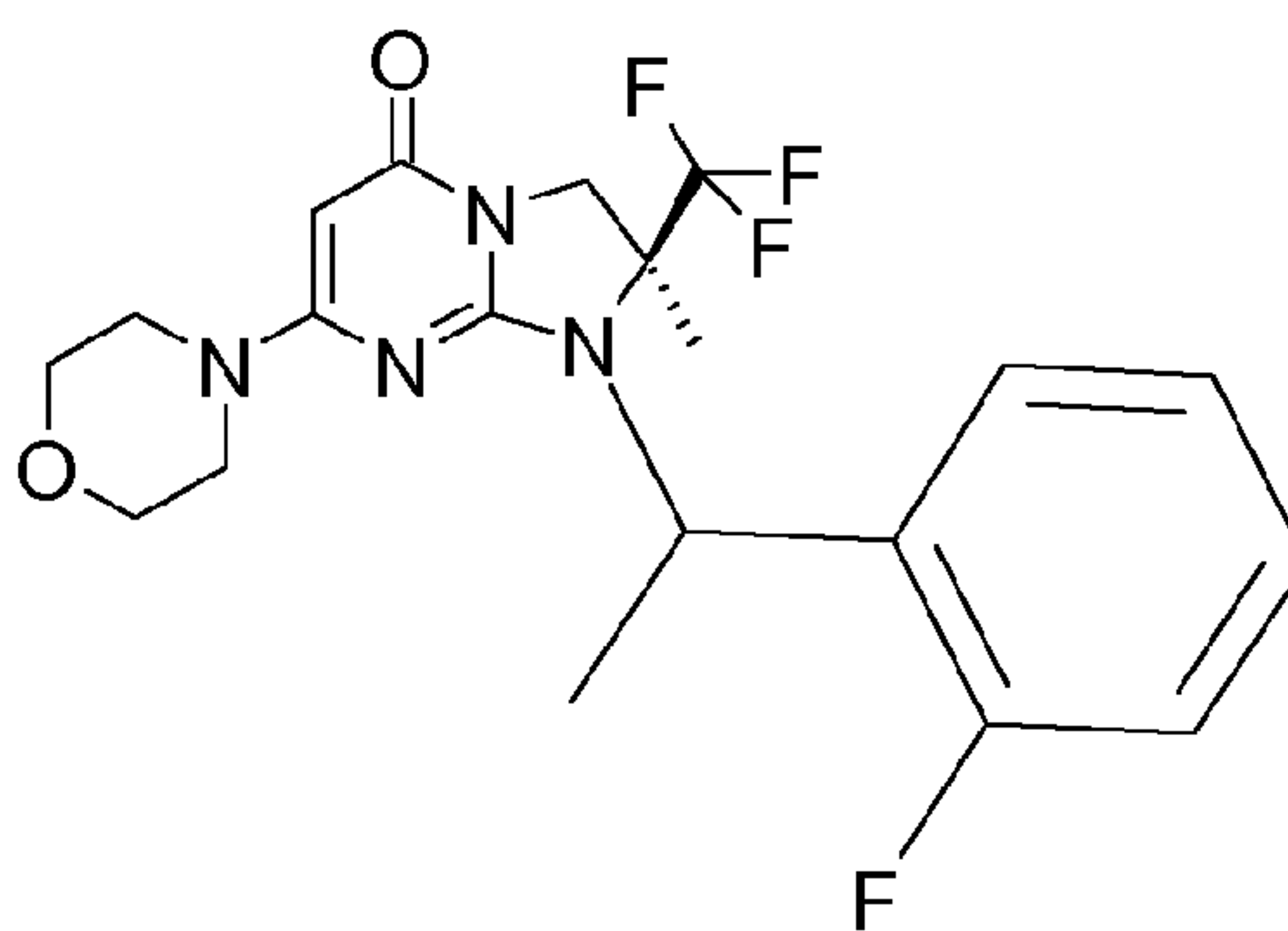
La séparation des deux diastéréoisomères de la (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one a été réalisée par chromatographie chirale à partir de 89 mg d'un mélange des deux diastéréoisomères :

Phase stationnaire : Chiralpak^{MC} AD 20µm 8*35cm ; phase mobile: Heptane (85%) EtOH (15%) .

On obtient ainsi 51.2 mg de la (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre RMN 1H (500MHz):
 1,73 (s, 3 H) ; 1,81 (d, J=7,1 Hz, 3 H) ; 3,33 à 3,37 (m, 4 H) ; 3,58 (t, J=4,9 Hz, 4 H) ; 3,96 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,13 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,95 (s, 1 H) ; 5,03 (q, J=7,1 Hz, 1 H) ; 7,11 à 7,19 (m, 2 H) ; 7,23 à 7,34 (m, 1 H) ; 7,67 à 7,76 (m, 1 H)
- 10 Spectrométrie de Masse : méthode A
 Temps de rétention Tr (min) = 0,96
 [M+H]⁺ : m/z 427

- 15 **Stade a : (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one**



- Le produit peut être préparé comme décrit au stade d de l'exemple 18 mais à partir de 300 mg de la (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, de 643 mg de carbonate de césium et de 234 mg de 1-(1-chloroéthyl)-2-fluorobenzène dans 13 mL d'acétonitrile. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol : 97/03), on obtient 89 mg d'un mélange 35/65 des deux diastérosiomères de la (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-
- 25

dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, sous forme d'une poudre blanc-jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectrométrie de masse : Méthode A

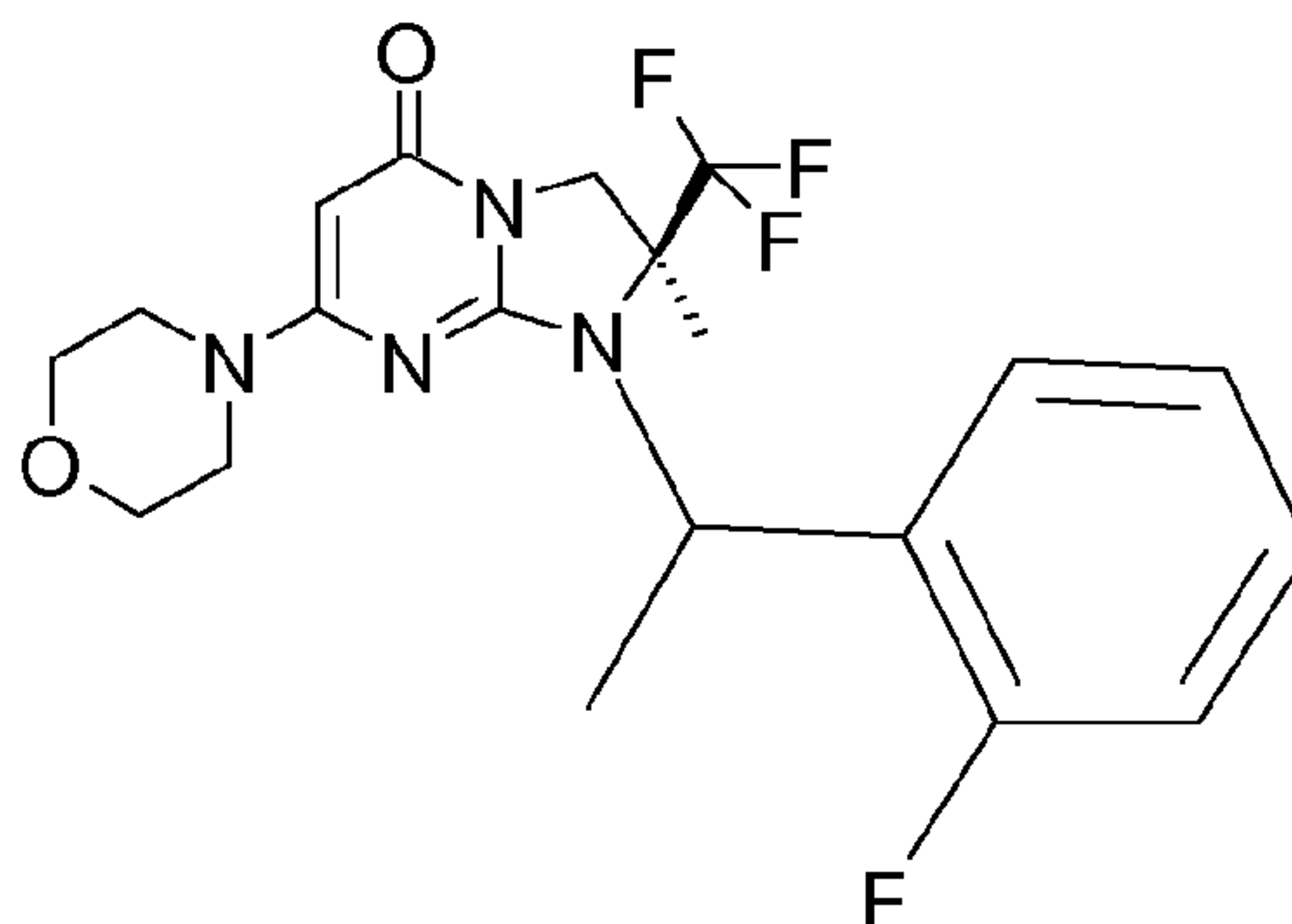
Temps de rétention Tr (min) = 0,98 et 0,96 : mélange 35/65 des deux

5 diastéréoisomères

[M+H]⁺ : m/z 427

Exemple 37 : (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-

10 **5(1H)-one**



La séparation chirale décrite ci-dessus, au stade b de l'exemple 36, a aussi donné 26.8 mg du second diastéréoisomère de la (2S)-1-[(1R et 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-

15 dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H (500MHz) :

1,64 (s, 3 H) ; 1,84 (d, J=7,0 Hz, 3 H) ; 3,25 à 3,38 (m partiellement masqué, 4 H) ; 3,50 à 3,63 (m, 4 H) ; 3,91 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1 H) ; 4,86 (s, 1 H) ; 5,06 (q, J=7,0 Hz, 1 H) ; 7,14 à 7,22 (m, 2 H) ; 7,30 à 7,38 (m, 1 H) ; 7,71 (m, 1 H)

20

Spectrométrie de masse : Méthode A

Temps de rétention Tr (min) = 0,98

[M+H]⁺ : m/z 427

Exemple 38: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à 1 g

5 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

L'exemple 1 est pris à titre d'exemple de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant être réalisée si désiré avec d'autres produits de formule (I) selon la présente invention et notamment en exemples dans la présente demande, parmi les exemples 2 à 37 et 39 à 43

10 Les produits du tableau ci-dessous qui sont des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus constituent les exemples 39 à 43 de la présente invention. Ces produits des exemples 39 à 43 sont préparés comme indiqué ci-dessus dans la partie expérimentale et sont caractérisés par les résultats physico-chimiques donnés dans ce tableau.

Exemple	Nom	Spectrométrie de masse : Méthode E	
		Tr (min)	[M+H] ⁺ : m/z
Exemple 39	(S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one	0.69	m/z 503
Exemple 40	(S)-1-[(S)-2-Hydroxy-2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one	0.74	m/z 455
Exemple 41	(S)-1-[(S)-2-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one	0.80	m/z 489
Exemple 42	(S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one	0.76	m/z 473
Exemple 43	(S)-1-[(S)-2-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one	0.77	m/z 489

Partie pharmacologique :Protocoles expérimentauxProcédures expérimentales in vitro

L'activité inhibitrice des molécules sur la phosphorylation d'AKT est mesurée soit par western blotting par la technique décrite ci-dessous, soit par la technique MSD Multi-spot Biomarker detection de Meso Scale Discovery également décrite ci-dessous. Il a été démontré sur un set de molécules que les 2 techniques donnent des résultats compatibles.

Etude de l'expression de pAKT dans les cellules humaines PC3 de carcinome de prostate mesurée par western blotting (Test A):

Cet essai est basé sur la mesure de l'expression de la protéine AKT phosphorylée sur la serine 473. La phosphorylation d'AKT (pAKT) est mesurée par western blotting dans la lignée de carcinome de prostate humaine PC3 (ATCC CRL-1435), en utilisant un anticorps reconnaissant spécifiquement pAKT-S473.

Le jour 1, les cellules PC3 sontensemencées en plaques 6 puits (TPP, # 92006) à la concentration de 0.8×10^6 cellules/puits dans 1800 μ l de milieu DMEM (DMEM Gibco #11960-044) contenant 10% de sérum de veau foetal (SVF Gibco, #10500-056) et 1% Glutamine (L-Glu Gibco #25030-024), et incubées à 37°C, 5% CO₂, pendant une nuit.

Le jour 2, les cellules sont incubées en présence ou pas des produits à tester pendant 1 à 2 heures à 37°C en présence de 5% CO₂. Les molécules diluées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO Sigma #D2650), sont ajoutées à partir d'une solution mère concentrée 10 fois, le pourcentage final de DMSO étant de 0.1%. Les molécules sont testées soit à une seule concentration inférieure ou égale à 10 μ M, soit à des concentrations croissantes dans une gamme pouvant s'étendre de moins de 1 nM à 10 μ M.

Après cette incubation, les cellules sont lysées pour la préparation des protéines. Après aspiration du milieu de culture, les cellules sont rincées par

1ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), récupérées par grattage dans 200µl de tampon HNTG complet et transfert en plaque 96 puits (Greiner #651201), et lysées pendant 1H sur glace. Le tampon HNTG est composé du mélange suivant :Hepes^{MC} 50 mM, NaCl 150 mM, Triton 1%, Glycerol 10%, avec ajout extemporané d'une pastille de Protease Inhibitor Cocktail Mini (Roche 1836153) et d'une pastille de Phosphatase Inhibitor Cocktail (Roche104906837001) pour 10ml de tampon.

Le lysat est centrifugé 10min à 6000RPM. 155µl de surnageant sont récupérés. 150 µl sont incubés pour dénaturation pendant 5min à 95°C en présence de tampon NuPAGE^{MC} LDS Sample Buffer 4X dilué 4 fois (Ref InVitrogen^{MC} NP0007) et de NuPAGE^{MC} Sample Reducing Agent 10X dilué 10 fois (Ref InVitrogen^{MC} NP0009). Ces échantillons sont ensuite congelés à -20°C. 5 µl sont dosées par la technique microBCA selon la fiche technique du MicroBCA Proteine Assay Kit (Pierce #23235).

Pour la séparation des protéines, 20µg de protéines sont déposées sur gel NU-PAGE^{MC} 4-12% Bis Tris Gel 12 puits (Ref InVitrogen^{MC} NP0322BOX) et la migration est effectuée pendant 1h30 en tampon de migration NU-PAGE^{MC} MOPS SDS Running Buffer 20X dilué 20 fois (Ref InVitrogen^{MC} NP0001), à 150 Volts.

Le gel est ensuite transféré sur une membrane Invitrolon PVDF (Invitrogen^{MC} #LC2007) préalablement perméabilisée quelques secondes dans de l'éthanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).

Le transfert s'effectue dans une cuve Biorad à 30 Volts pendant la nuit ou à 60 volts pendant 3 heures, en présence de tampon de transfert NUPAGE^{MC} Transfer Buffer 20X dilué 20 fois (Ref InVitrogen^{MC} NP0006).

La membrane est ensuite saturée en solution de saturation composé de TBS (Tris Buffer Saline 10x, Sigma #T5912 Sigma, dilué 10 fois), Tween^{MC} 20 0.1% (#P5927 Sigma) et BSA 3% (Bovine Albumin Serum Fraction V, Sigma #A4503) pendant 6h après un transfert d'une durée de une nuit ou bien pendant 1h après un transfert d'une durée de 3h.

Les anticorps primaires sont dilués au 1/1000e pour l'anticorps anti-phospho AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de lapin, cat#4058 de chez Cell Signaling

Technology) Abcam), en solution de saturation composée de PBS, Tween^{MC} 20 0.1%, BSA 3%, puis mis sous agitation pendant la nuit à 4°C.

Deux rinçages de 5 min en solution de lavage composée de TBS, Tween^{MC} 20 0.1% sont effectués avant l'hybridation des anticorps secondaires.

Les anticorps secondaires sont dilués au 1/10000e pour l'anticorps Rabbit anti-Mouse IgG HRP (W402 Promega^{MC}) et au 1/10000e pour l'anticorps Goat anti-Rabbit IgG HRP (W401 Promega^{MC}) en solution de saturation puis mis sous agitation pendant 1h à température ambiante.

Deux rinçages de 30 min en solution de lavage sont effectués puis un rinçage de 5 min à l'H₂O est effectué pour éliminer le Tween^{MC} 20 restant.

La solution de révélation est préparée volume à volume selon la fiche technique du Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus (Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin Elmer #NEL104).

La membrane est placée pendant 1 min dans la solution de révélation, égouttée, insérée entre deux transparents puis placée dans l'appareil de mesure pour la lecture de la luminescence et la quantification du signal. La lecture de la luminescence est effectuée avec l'appareil FujiFilm^{MC} (Ray Test).

L'appareil FUJI mesure le signal total de luminescence obtenu (AU) pour chaque bande sélectionnée. Puis il soustrait le bruit de fond (BG) proportionnel à la taille de la bande sélectionnée (Area), bruit de fond calculé à partir d'une bande de bruit de fond spécifique, en vue d'obtenir le signal spécifique (AU-BG) pour chaque bande. La bande obtenue en absence de produit et en présence de 0.1% DMSO est considérée comme le 100 % de signal. Le logiciel calcule le % d'activité spécifique (Ratio) obtenu pour chaque bande sélectionnée en fonction de ce 100 % de signal. Le calcul du pourcentage d'inhibition est fait pour chaque concentration selon la formule (100% - Ratio).

2 expériences indépendantes permettent de calculer la moyenne des pourcentages d'inhibition obtenus à une concentration donnée pour les produits testés uniquement à une concentration.

Le cas échéant, l'activité des produits est traduite en CI50 approchée, obtenue à partir d'une courbe dose-réponse de différentes concentrations testées et représentant la dose donnant 50 % d'inhibition spécifique (CI50 absolue). 2 expériences indépendantes permettent de calculer la moyenne des CI50s.

Etude de l'expression de pAKT dans les cellules humaines PC3 de carcinome de prostate mesurée par la technique MSD Multi-spot Biomarker Detection de Meso Scale Discovery (Test B):

Cet essai est basé sur la mesure de l'expression de la protéine AKT phosphorylée sur la sérine 473 (P-AKT-S473), dans la lignée de carcinome de prostate humaine PC3, par la technique basée sur un immuno-essai sandwich utilisant le kit MSD Multi-spot Biomarker Detection de Meso Scale Discovery : kits phospho-Akt (Ser473) whole cell lysate (#K151CAD) ou phospho-Akt (Ser473)/Total Akt whole cell lysate (#K151OOD). L'anticorps primaire spécifique de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) est coaté sur une électrode dans chaque puits des plaques 96 puits du kit MSD : après ajout d'un lysat de protéines dans chaque puits, la révélation du signal se fait par l'addition d'un anticorps secondaire de détection marqué avec un composé électrochimiluminescent. La procédure suivie est celle décrite dans le kit.

Le jour 1, les cellules PC3 sontensemencées en plaques 96 puits (TPP, #92096) à la concentration de 35000 cellules/puits dans 200 µl de milieu DMEM (DMEM Gibco #11960-044) contenant 10% de sérum de veau foetal (SVF Gibco, #10500-056) et 1% Glutamine (L-Glu Gibco #25030-024), et incubées à 37°C, 5% CO2, pendant une nuit.

Le jour 2, les cellules sont incubées en présence ou pas des produits à tester pendant 1 à 2h à 37°C en présence de 5% CO2. Les molécules diluées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO Sigma #D2650), sont ajoutées à partir d'une solution mère concentrée 20 fois, le pourcentage final de DMSO étant de 0.1%. Les molécules sont testées soit à une seule concentration inférieure ou égale à 10µM, soit à des concentrations croissantes dans une gamme pouvant s'étendre de moins de 1 nM à 10µM.

Après cette incubation, les cellules sont lysées pour la préparation des protéines. Pour cela, après aspiration du milieu de culture, 50µl de tampon de lyse Tris Lysis Buffer complet du kit MSD contenant les solutions d'inhibiteurs de protéases et phosphatases sont ajoutés dans les puits et les cellules sont lysées pendant 1H à 4°C sous agitation. A ce stade les plaques contenant les lysats peuvent être congelées à -20°C ou à -80°C.

Les puits des plaques 96 puits du kit MSD sont saturés pendant 1h à température ambiante avec la solution bloquante du kit MSD. Quatre lavages sont effectués avec 150µl de solution de lavage Tris Wash Buffer du kit MSD. Les lysats préparés précédemment sont transférés dans les plaques Multi-spot 96 puits du kit MSD et incubés pendant 1h à température ambiante, sous agitation. Quatre lavages sont effectués avec 150µl de solution de lavage Tris Wash Buffer du kit MSD. 25µl de la solution MSD sulfo-tag detection antibody sont ajoutés dans les puits et incubés pendant 1h à température ambiante, sous agitation. Quatre lavages sont effectués avec 150µl de solution de lavage Tris Wash Buffer du kit MSD. 150µl de tampon de révélation Read Buffer du kit MSD sont ajoutés dans les puits et les plaques sont lues immédiatement sur l'instrument S12400 de Meso Scale Discovery.

L'appareil mesure un signal pour chaque puits. Des puits sans cellules et contenant le tampon de lyse servent à déterminer le bruit de fond qui sera soustrait à toutes les mesures (min). Les puits contenant des cellules en absence de produit et en présence de 0.1% DMSO sont considérés comme le 100 % de signal (max). Le calcul du pourcentage d'inhibition est fait pour chaque concentration de produit testé selon la formule suivante : $(1 - ((\text{essai} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min}))) \times 100$.

L'activité du produit est traduite en CI_{50} , obtenue à partir d'une courbe dose-réponse de différentes concentrations testées et représentant la dose donnant 50 % d'inhibition spécifique (CI_{50} absolue). 2 expériences indépendantes permettent de calculer la moyenne des CI_{50s} .

L'activité inhibitrice des molécules sur l'autophagie est mesurée par la translocation de la protéine LC3 du cytoplasme vers les autophagosomes. Pour cela les cellules Hela ont été transfectées avec un vecteur codant pour la protéine

chimérique GFP-LC3. Un clone Hela exprimant la protéine GFP-LC3 de manière stable a été sélectionné. La translocation de la protéine LC3 est déterminée en mesurant le nombre de cellules présentant des granulations de LC3 après un stress métabolique, à l'aide d'un cytomètre d'analyse automatique d'images iCyte (Compucyte)

Etude de la translocation de la protéine LC3 dans les cellules humaines Hela mesurée par cytomètre d'analyse d'images (Test C):

Le jour 1, les cellules Hela GFP-LC3 sontensemencées en plaques 96 puits coatées poly D lysine (Greiner, #655946) à la concentration de 15000 cellules/puits dans 200 µl de milieu DMEM (DMEM Gibco #11960-044) contenant 10% de sérum de veau foetal (SVF Gibco, #10500-056) et 1% Glutamine (L-Glu Gibco #25030-024), et incubées à 37°C, 5% CO₂, pendant une nuit.

Le jour 2, les cellules sont lavées deux fois avec de l'EBSS (Sigma#E3024).. Les cellules sont ensuite incubées dans de l'EBSS, 10µM d'hydroxychloroquine et des produits à tester pendant 2h à 37°C en présence de 5% CO₂. Les molécules sont diluées dans du diméthylsulfoxyde (DMSO Sigma #D2650). Le pourcentage final de DMSO étant de 0.1%. Les molécules sont testées à des concentrations croissantes dans une gamme pouvant s'étendre de 10 nM à 1µM.

Après cette incubation, les cellules sont fixées avec 4% paraformaldéhyde (Sigma#HT501128 4L) pendant 10min. Les cellules sont ensuite lavées 2 fois avec du PBS puis les noyaux colorées avec 2µg/ml de Hoechst 33342 (Invitrogen^{MC}#H3570) Les plaques 96 puits sont ensuite lues avec le cytomètre analyse d'image iCyte (Compucyte). L'analyseur quantifie le nombre de cellules présentant des granulations de LC3. Une cellule est considérée comme positive lorsqu'elle présente au moins 4 granulations de LC3. Le pourcentage de cellules présentant plus de 4 granulations est calculé par rapport au nombre total de cellules.

L'activité du produit est traduite en CI50, obtenue à partir d'une courbe dose-réponse de différentes concentrations testées et représentant la dose donnant 50 % d'inhibition spécifique (CI50 absolue). 2 expériences indépendantes permettent de calculer la moyenne des CI50s.

Les résultats obtenus pour les produits en exemples dans la partie expérimentale sont donnés dans le tableau de résultats pharmacologiques ci-après:

Tableau 1 de résultats pharmacologiques :

exemple	Test A*	Test B*	Test C*
Exemple 1	100	3	44
Exemple 2	324		145
Exemple 3	634		493
Exemple 4	25		107
Exemple 5	30		73
Exemple 6	1644		81
Exemple 7			71
Exemple 8	15		13
Exemple 9			191
Exemple 10	16		31
Exemple 11			235
Exemple 12	77		194
Exemple 13			822
Exemple 14	174		10000
Exemple 15	121		72
Exemple 16	79		
Exemple 17			345

Exemple 18			39
Exemple 19		26	425
Exemple 20		18	703
Exemple 21		7	>1000
Exemple 22		59	872
Exemple 23			2116
Exemple 24		13	314
Exemple 25		28	621
Exemple 26		16	
Exemple 27		24	51
Exemple 28		10	198
Exemple 29		6	261
Exemple 30		89	>1000
Exemple 31		60	334
Exemple 32		22	>1000
Exemple 33		42	461
Exemple 34		159	1000
Exemple 35		32	>1000
Exemple 36		4	995
Exemple 37		19	737

* Tests A ,B et C : CI50 (nM)

Test d'activité anti-paludique

Les tests d'activité antipaludique sont effectués selon la micro
5 méthode radioactive de Desjardins (R.E. Desjardins, C.J. Canfield, J.D.
Haynes, J.D. Chulay, Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 16, 710-718).
Les essais sont réalisés dans des microplaques de 96 puits (Test Plates Réf.
92696, Techno Plastic Products Ag, Zollstrasse 155, CH-8219 Trasadingen).
Les souches de *P. falciparum* sont mises en culture dans des solutions de
10 RPMI 1640 complémenté avec 5 % de sérum humain avec un hématoците à
2 % et une parasitémie à 1,5 %. Pour chaque essai, les parasites sont
incubés avec des concentrations choisies de drogues pendant 48 h à 37 °C
en atmosphère humide et à 5 % de CO₂. L'artémisinine, l'artésunate ainsi

que la chloroquine di-phosphate sont utilisées comme molécules référence. La première dilution de la drogue est réalisée à 1 mg/mL dans du diméthylsulfoxyde. La gamme de dilutions des solutions filles successives est également réalisée dans du diméthylsulfoxyde. Chaque dilution fille est
 5 ensuite diluée au 1/50 ème dans du RPMI 1640 complété avec 5 % de sérum humain, l'ensemble des dilutions étant réalisé à 37 °C. Ces dilutions sont ensuite ajoutées aux parasites en culture dans les microplaques. Après ajout de la drogue, les parasites sont en culture dans du RPMI 1640 à 5 % de sérum humain et à 1 % de diméthylsulfoxyde. La croissance des parasites est
 10 mesurée par l'incorporation d'hypoxanthine tritiée (ajoutée 24 h après le début de l'exposition à la drogue) comparée à l'incorporation en l'absence de drogue.

L'activité du produit est traduite en % inhibition de la croissance de *P. falciparum* (hautement résistant à la chloroquine souche Fcm29-Cameroun) à
 15 1 uM et 0,1 uM dans un test in vitro utilisant des érythrocytes humains infectés.

Les résultats obtenus pour les produits en exemples dans la partie expérimentale sont donnés dans le tableau 2 de résultats pharmacologiques ci-dessous :

20 - Tableau 2 de résultats pharmacologiques :

Exemple	<i>P. falciparum</i> % Inhibition 1 µM	<i>P. falciparum</i> % Inhibition 0.1 µM
Exemple 1	93	67
Exemple 3	95	15
Exemple 4	97	54
Exemple 10	97	38
Exemple 11	13	/
Exemple 15	101	39
Exemple 26	75	14
Exemple 27	53	/

Exemple 28	53	14
Exemple 29	52	/
Exemple 39	85	39
Exemple 40	80	20
Exemple 41	78	/
Exemple 42	78	/
Exemple 43	74	22

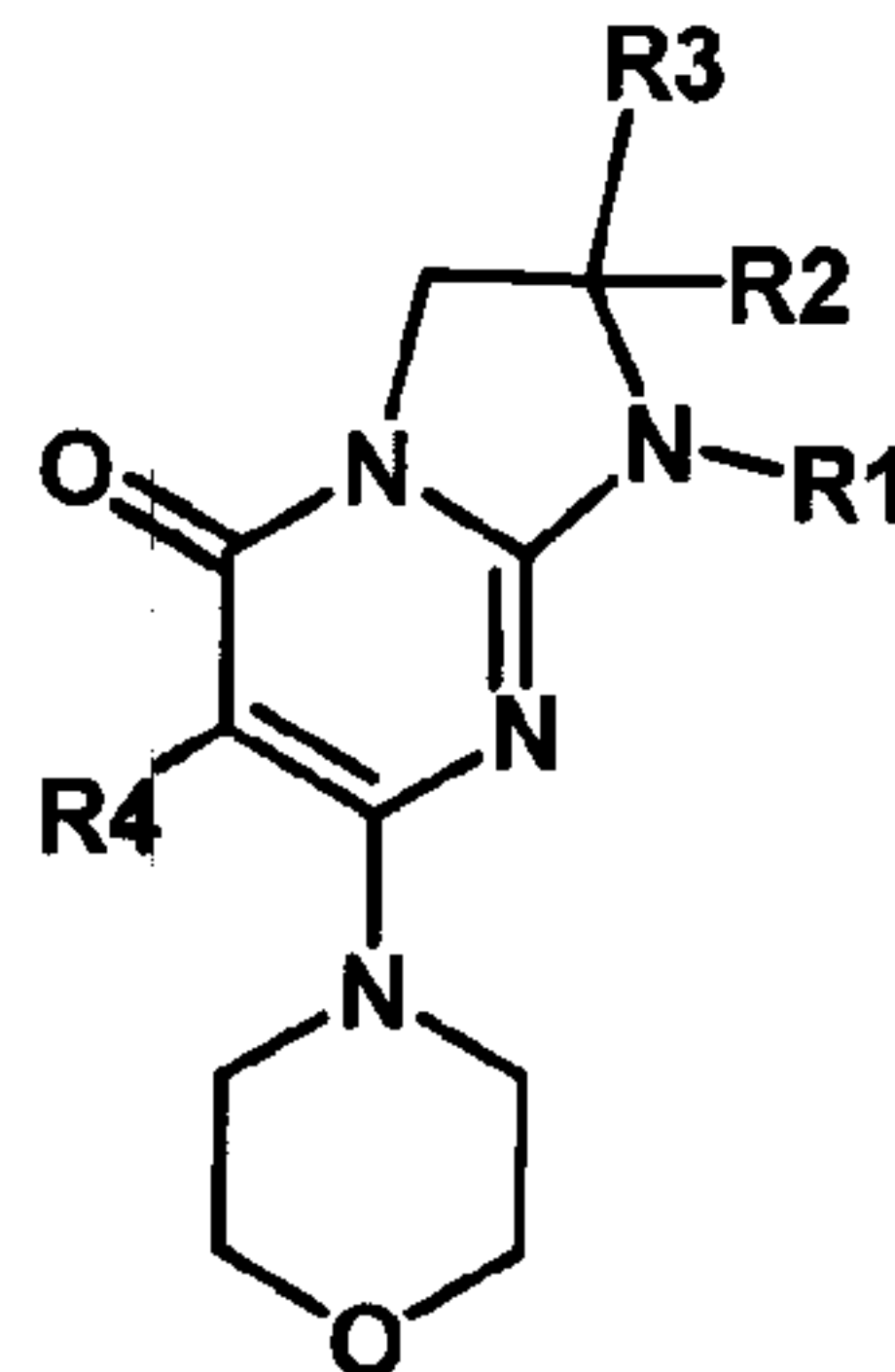
5

10

15

REVENDICATIONS

1) Composés de formule (I):



dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical -L-aryle ou -L-hétéroaryle, tel que L représente :
- soit un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical hydroxyle,
- ou un groupe CO,
- ou un groupe L'-X où L' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1
- 10 à 6 atomes de carbone et X un atome d'oxygène ou de soufre ;
- les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, -NR_xR_y, alcoxy, et alkyle;
- ce dernier radical alkyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 15 atomes d'halogène;
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- R3 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- 20 NR_xR_y étant tel que R_x et R_y forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un atome d'oxygène;

tous les radicaux alkyle et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule (I).

2) Composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

R1 représente un radical -L-phényle ou -L-hétéroaryle, tel que L représente :

soit un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical hydroxyle,

ou un groupe CO,

ou un groupe L'-X où L' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et X un atome d'oxygène ou de soufre ;

les radicaux phényle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux -NR_xR_y, alcoxy et alkyle ;

ce dernier radical alkyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ;

R2 représente un radical alkyle ;

R3 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

NR_xR_y étant tel que R_x et R_y forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical morpholino ;

tous les radicaux alkyle ou alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule (I).

- 5 3) Composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2, répondant à l'une quelconque des formules suivantes :
- (2S)-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-
10 dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-1-benzyl-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - 15 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(3-phénylpropyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(2-phénoxyéthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[2-(phénylesulfanyl)éthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-
20 dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2R)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-2-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - 25 - (2S)-1-[(2S)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 - (2S)-1-[(2R)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,

- (2S)-2-methyl-1-[(R) or (S)-1-methyl-2-phenylethyl]-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)one,
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(2S)-1-phénylpropan-2-yl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 5 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1S)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R)-1-phénylpropyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)phényl]éthyl]-2-
- 10 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(1-phényléthyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2,2-diméthyl-7-(morpholin-4-yl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 15 - (2S)-6-fluoro-1-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-benzyl-6-fluoro-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[(5-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
- 20 (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-(phénylcarbonyl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(3-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-
- (trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 25 -trifluoro acétate de (2S)-1-[4-chloro-2-(trifluorométhyl)quinoléin-6-yl]méthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,

- (2S)-1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-(2,3-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 5 - (2S)-1-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 10 - (2S)-1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-(1,3-benzoxazol-2-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 15 - (2S)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-1-[(1R ou 1S)-1-phényléthyl]-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-(1H-indol-3-ylméthyl)-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[(2-chlorophényl)carbonyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 20 - (2S)-2-méthyl-1-[(2-méthylphényl)carbonyl]-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 25 - (2S)-1-[(1R ou 1S)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7-(morpholin-4-yl)-2-(trifluorométhyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,

- (S)-1-[2-(2-Fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one,

- (S)-1-[(S)-2-Hydroxy-2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one,

5 (S)-1-[(S)-2-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one,

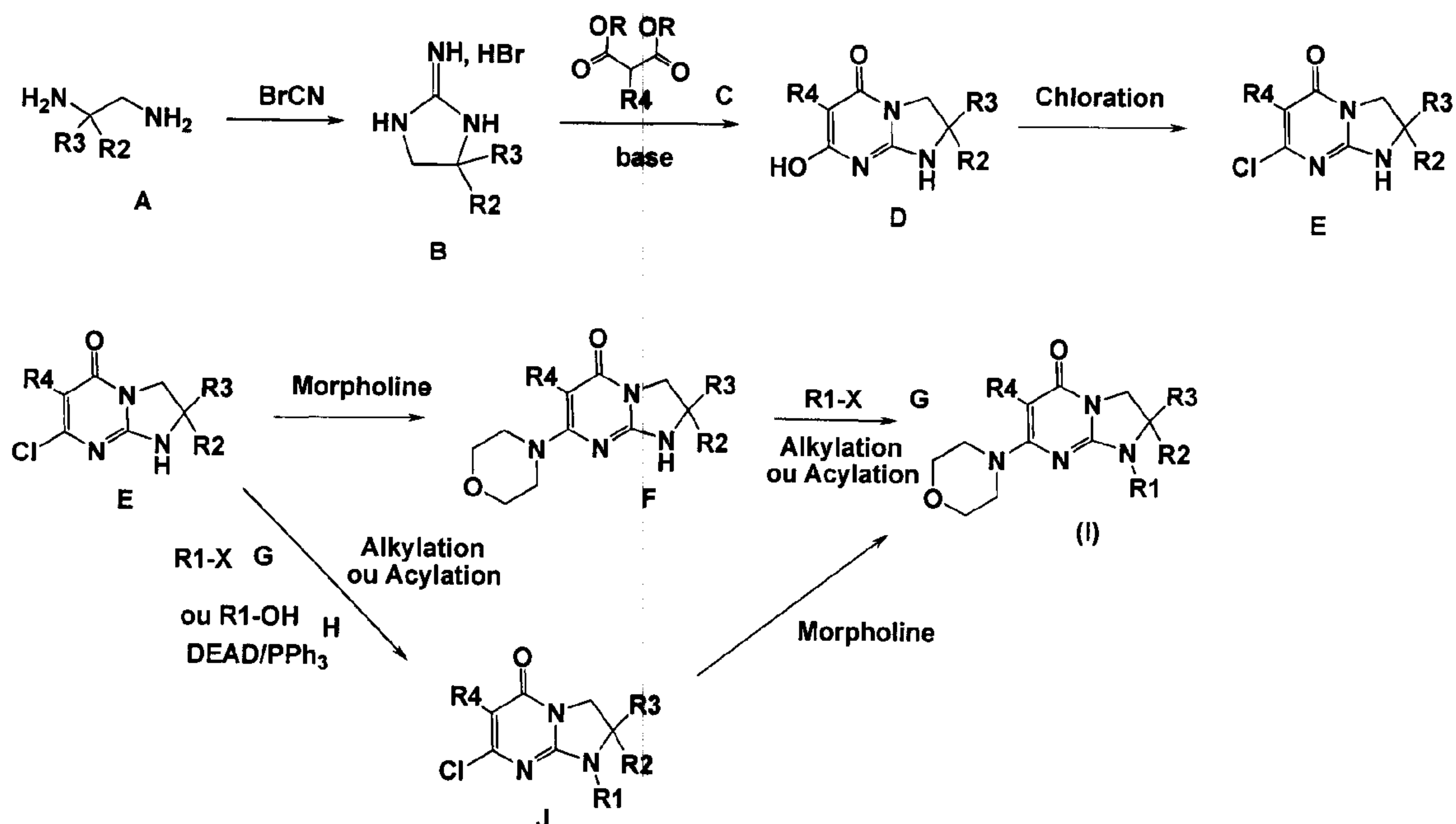
(S)-1-[(S)-2-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one ou

10 (S)-1-[(S)-2-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-methyl-7-morpholin-4-yl-2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-one

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule (I).

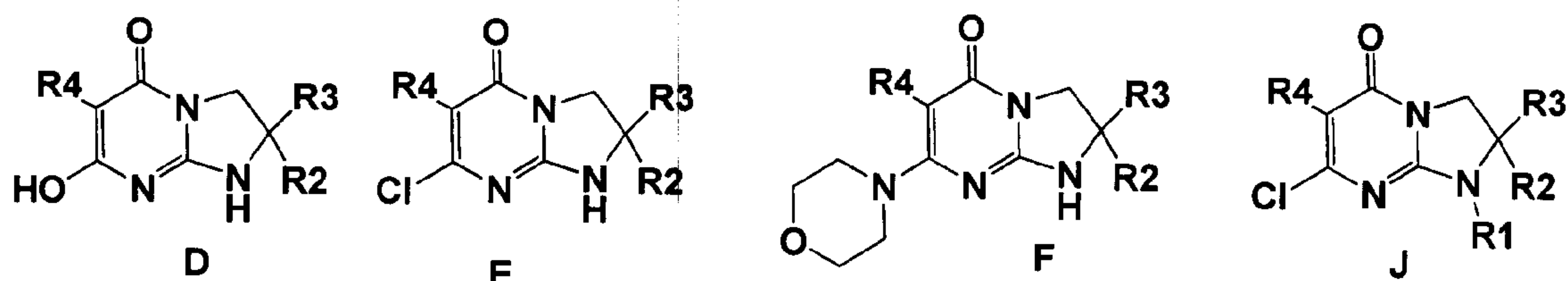
4) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à la
15 revendication 1 ou 2, selon le schéma 1 défini ci-après

Schéma 1 :



dans lequel les substituants R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, et dans lequel R représente alkyle, et X représente un atome de chlore, brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy.

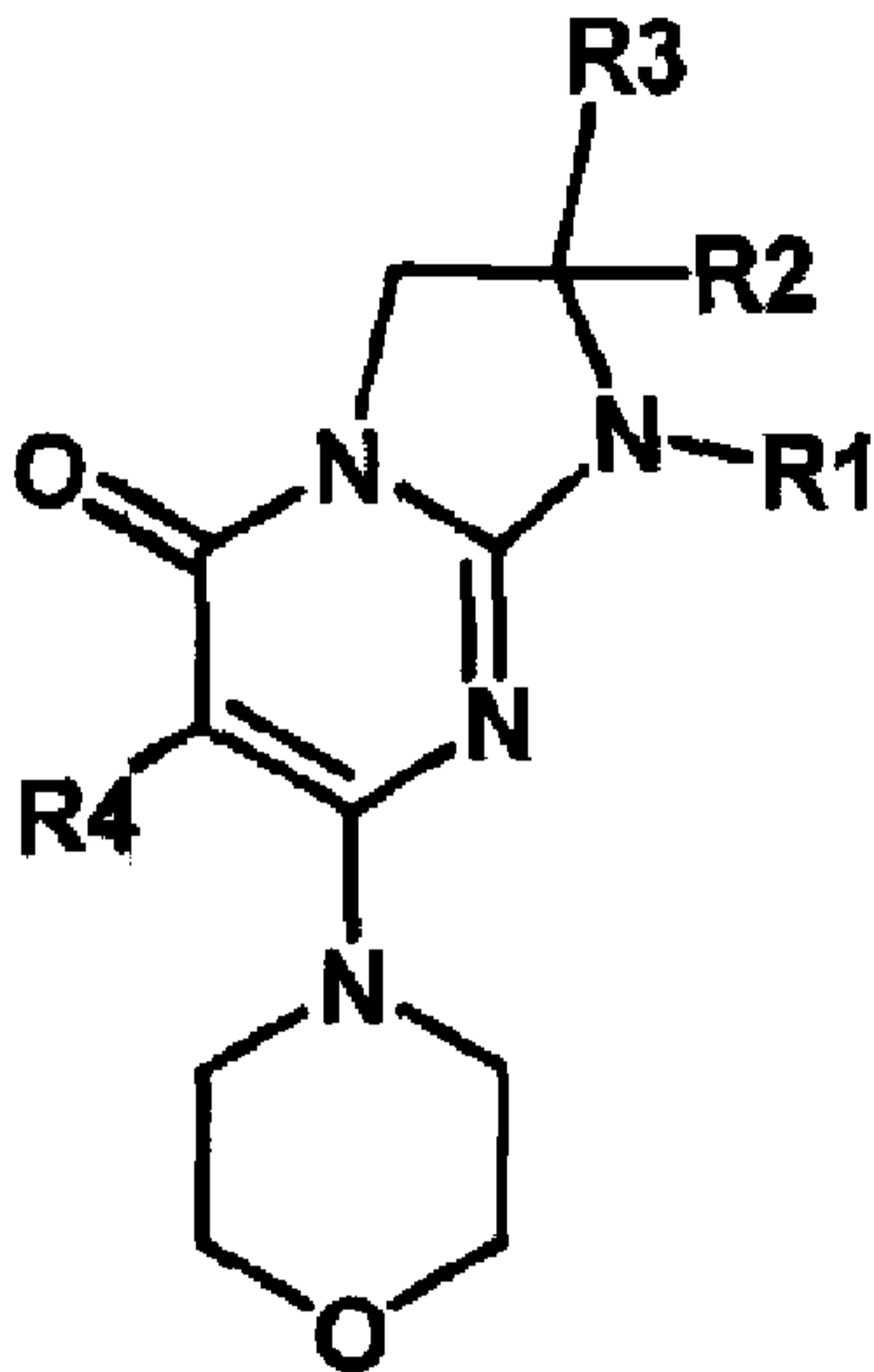
- 5) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins l'un
5 quelconque des composés de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 6) Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des
10 revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 7) Utilisation selon la revendication 6, destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 8) Utilisation selon la revendication 6 ou 7, destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 15 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon, les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes,
20 dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas ou dans les hamartomes.
- 10) Utilisation des composés de formule (I) telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 25 11) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 comme inhibiteurs de phosphorylation de AKT(PKB).
- 12) Intermédiaires de synthèse de formules D, E, F ou J tels que définis à la revendication 4 ci-dessus et rappelés ci-après :



dans lesquels R1, R2, R3 et R4 ont les définitions indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 2.

- 5 13) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour leur utilisation dans le traitement de cancers.
- 14) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour leur utilisation dans le traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 10 15) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour leur utilisation dans le traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 15 16) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour leur utilisation dans le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, de l'endomètre, du poumon, les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas, ou dans les hamartomes.
- 20 17) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour leur utilisation dans la chimiothérapie de cancers.
- 18) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la prévention ou le traitement de maladies lysosomales.
- 19) Composés de formule (I) selon la revendication 18 pour la prévention ou le traitement de la glycogénose de type II ou maladie de Pompe.

- 20) Utilisation des composés de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies lysosomales.
- 21) Utilisation selon la revendication 20 pour la préparation d'un médicament destiné à prévention ou le traitement de la glycogénose de type II ou maladie de Pompe.
- 22) Composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour le traitement de maladies parasitaires.
- 23) Composés de formule (I) selon la revendication 22 pour le traitement de la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas ou les leishmanioses.
- 24) Utilisation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament pour le traitement de maladies parasitaires.
- 25) Utilisation selon la revendication 24 pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la malaria, la maladie du sommeil, la maladie de Chagas ou les leishmanioses.



(I)