



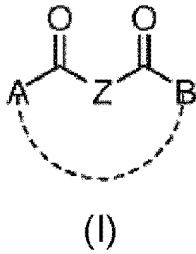
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39855 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2018**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/155; C07D 417/04;
A61K 31/225; A61K 31/265;
A61K 45/06; A61P 35/00;
C07C 323/25; C07C 327/28;
C07C 327/30; C07C 327/32;
C07C 327/34; C07D 211/76;
C07D 281/18; C07D 309/30;
A61K 31/22**
-
- (21) N° Dépôt :
39855
- (22) Date de Dépôt :
08.04.2015
- (30) Données de Priorité :
08.04.2014 DK 201470190
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/057606 08.04.2015
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15714820.6
- (71) Demandeur(s) :
Neurovive Pharmaceutical AB, Medicon Village Scheelevägen 2 223 81 Lund (SE)
- (72) Inventeur(s) :
**ELMÉR, Eskil ; HANSSON, Magnus Joakim ; EHINGER, Karl Henrik
Johannes ; MOSS, Steven**
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX COMPOSÉS DE SUCCINATE PERMÉABLES À TRAVERS LES
CELLULES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux succinates perméables aux cellules et des précurseurs perméables aux cellules du succinate destinés à augmenter la production d'ATP dans les mitochondries. La majeure partie de l'ATP produite et utilisée dans la cellule eucaryote provient de la phosphorylation oxydative mitochondriale, processus auquel le cycle de Kreb fournit des électrons de haute énergie. Tous les intermédiaires du cycle de Kreb ne sont pas facilement perméables à la membrane cellulaire, l'un d'entre eux étant le succinate. La fourniture des nouveaux succinates perméables aux cellules est envisagée pour permettre le passage sur la membrane

cellulaire et ainsi les succinates perméables aux cellules peuvent être utilisés pour améliorer la sortie d'ATP mitochondrial.

REVENDEICATIONS

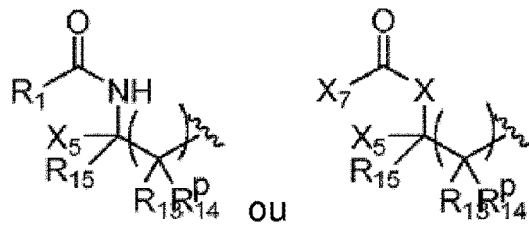
1. Composé selon l'invention représenté par la formule (I)



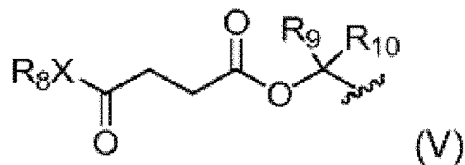
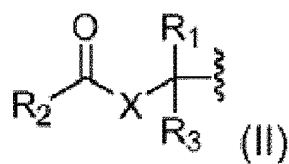
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, formule dans laquelle la
- 5 ligne de tirets entre A et B représente une liaison optionnelle de façon à former une structure cyclique fermée, et dans laquelle

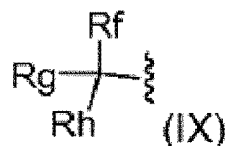
Z est choisi parmi -CH₂-CH₂- et >CH(CH₃),

A est choisi parmi -SR, -OR et NHR, et R est

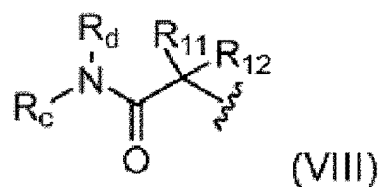
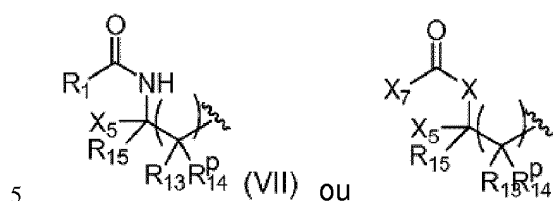


- 10 B est choisi parmi -O-R', -NHR'', -SR''' et -OH ; et R' est choisi parmi les formules (II) à (IX) ci-dessous :





R', R'' et R''' sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi les formules (IV-VIII) ci-dessous :



10 R1 et R3 sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, O-acyle, O-alkyle, N-acyle, N-alkyle, X-acyle, CH₂X-alkyle, CH₂X-acyle, F, CH₂COOH, CH₂CO₂-alkyle,

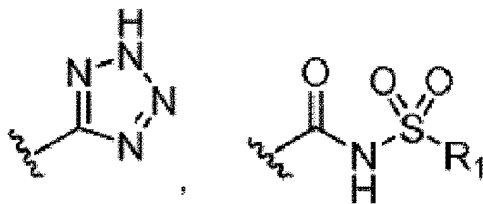
X est choisi parmi O, NH, NR₆, S,

R2 est choisi parmi Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, C(O)CH₃, C(O)CH₂C(O)CH₃, C(O)CH₂CH(OH)CH₃,

15 p est un entier et vaut 1 ou 2,

R6 est choisi parmi H, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, acétyle, acyle, propionyle, benzoyle, la formule (II), et la formule (VIII),

X5 est choisi parmi -H, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, -COOH, -C(=O)XR₆, CONR₁R₃ ou répond à la formule



X7 est choisi parmi R1, -NR1R3,

R9 est choisi parmi H, Me, Et et O2CCH2CH2COXR8,

R10 est choisi parmi O-acyle, NH-alkyle, NH-acyle, et O2CCH2CH2COX6R8,

- 5 X6 est choisi parmi O, NR8, NR6R8, où R6 et R8 sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H, alkyle, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, acétyle, acyle, propionyle, benzoyle, la formule (II), et la formule (VIII),

- R11 et R12 sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H,
 10 Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, acétyle, propionyle, benzoyle, -CH2X-alkyle, -CH2X-acyle, où X est O, NR6 ou S,

Rc et Rd sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi CH2X-alkyle, CH2X-acyle, où X = O, NR6 ou S,

- R13, R14 et sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi
 15 H, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, -COOH, O-acyle, O-alkyle, N-acyle, N-alkyle, X-acyle, CH2X-alkyle,

les substituants sur R13 et R14 ou R13 et peuvent être pontés pour former un système cyclique,

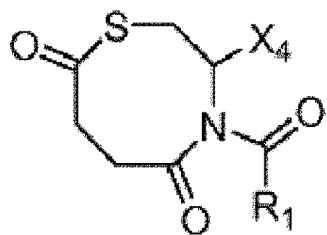
- Rf, Rg et Rh sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi
 20 X-acyle, -CH2X-alkyle, -CH2X-acyle et R9,

l'alkyle est choisi parmi Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle,

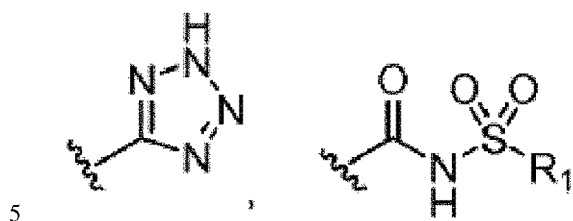
l'acyle est choisi parmi formyle, acétyle, propionyle, isopropionyle, butyryle, tert-buturylyle, pentanoyle, benzoyle,

l'acyle et/ou l'alkyle peuvent être éventuellement substitués, et

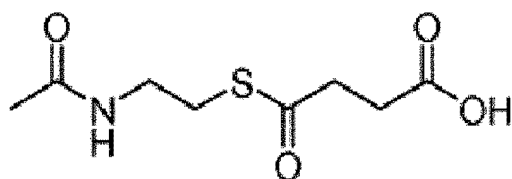
lorsque la ligne de tirets entre A et B est présente, le composé de formule (I) est



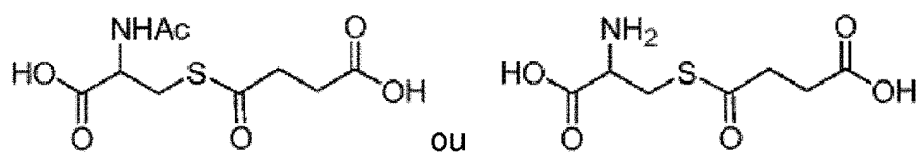
lorsque X4 est choisi parmi -COOH, -C(=O)XR6,



sous réserve que le composé ne soit pas

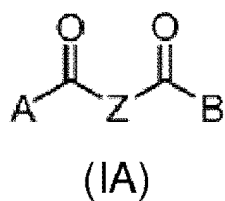


ou



10

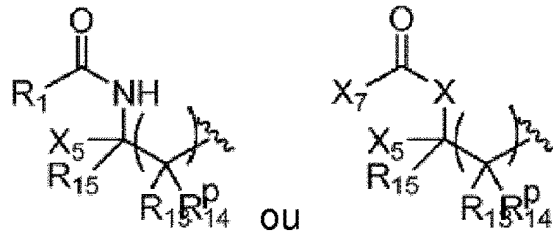
2. Composé selon la revendication 1, de formule (IA)



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, formule dans laquelle

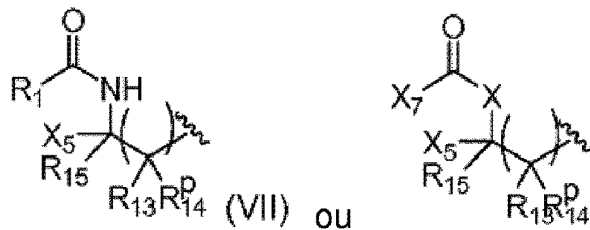
Z est -CH₂-CH₂-,

A est choisi parmi -SR, -OR et NHR, et R est



5 B est choisi parmi -O-R', -NHR'', -SR''' et -OH ; et

R', R'' et R''' sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi les formules ci-dessous :



R1 et R3 sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H,
10 Me, Et, propyle, O-Me, O-Et, O-propyle,

X est choisi parmi O, NH, S,

p est un entier et vaut 1,

R6 est choisi parmi H, Me, Et,

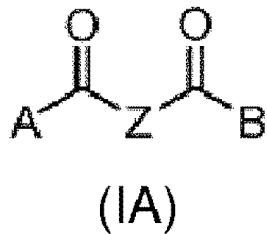
X5 est choisi parmi -H, Me, Et, -COOH, -C(=O)XR6, CONR1R3,

15 X7 est choisi parmi R1, -NR1R3,

R13, R14 et sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H, Me, Et, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, -COOH, O-acyle, O-

alkyle, N-acyle, N-alkyle, X-acyle, CH₂X-alkyle, où l'alkyle et l'acyle sont tels que définis ci-dessus.

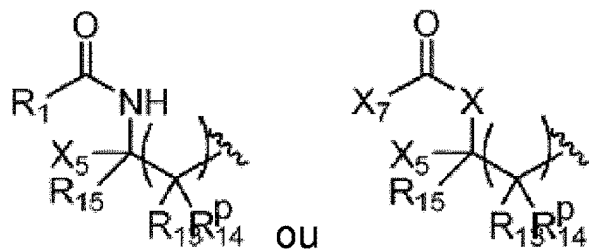
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, de formule (IA)



5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, formule dans laquelle

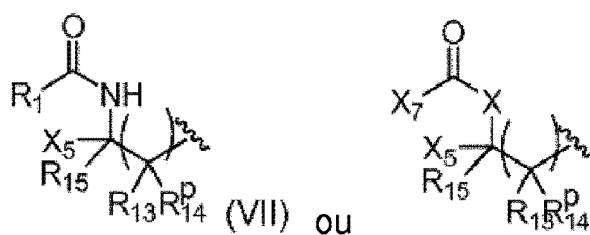
Z est -CH₂-CH₂-,

A est choisi parmi -SR, -OR et NHR, et R est



B est choisi parmi -O-R', -NHR'', -SR''' et -OH ; et

10 R', R'' et R''' sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi les formules ci-dessous :



R₁ et R₃ sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H, Me, Et, propyle, O-Me, O-Et, O-propyle,

15 X est choisi parmi O, NH, S,

p est un entier et vaut 1,

R6 est choisi parmi H, Me, Et,

X5 est choisi parmi -H, Me, Et, -COOH, -C(=O)OR6, CONR1R3,

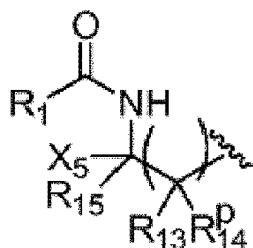
X7 est choisi parmi R1, -NR1R3,

5 R13, R14 et sont indépendamment identiques ou différents et sont choisis parmi H, Me, Et, -COOH.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel Z est -CH2CH2- et A est -SR.

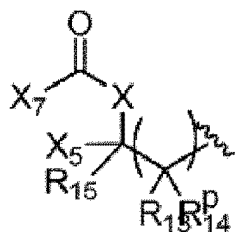
5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
10 lequel Z est -CH2CH2-, A est -SR, et B est OH ou SR'''.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel Z est -CH2CH2-, A est -SR, B est OH ou -SR''', où R''' est



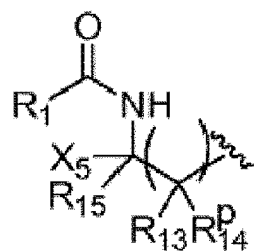
7. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
15 lequel Z est -CH2CH2- et A est SR et B est OH.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel Z est -CH2CH2-, A est NR, B est OH et R est

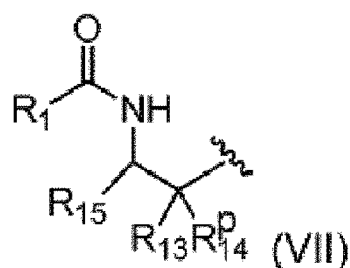


et X est S.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R et/ou R''' sont

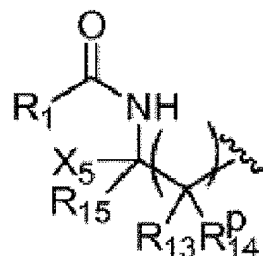


et $p = 1$ et X_5 est $-H$ de façon que la formule (VII) soit

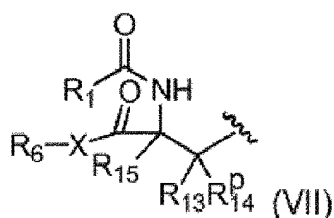


5

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel R et/ou R''' sont

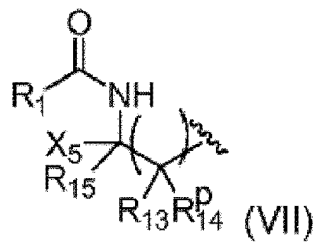


et $p = 1$ et X_5 est $COXR_6$ de façon que la formule (VII) soit

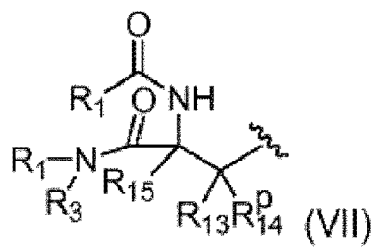


10

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel R et/ou R''' sont

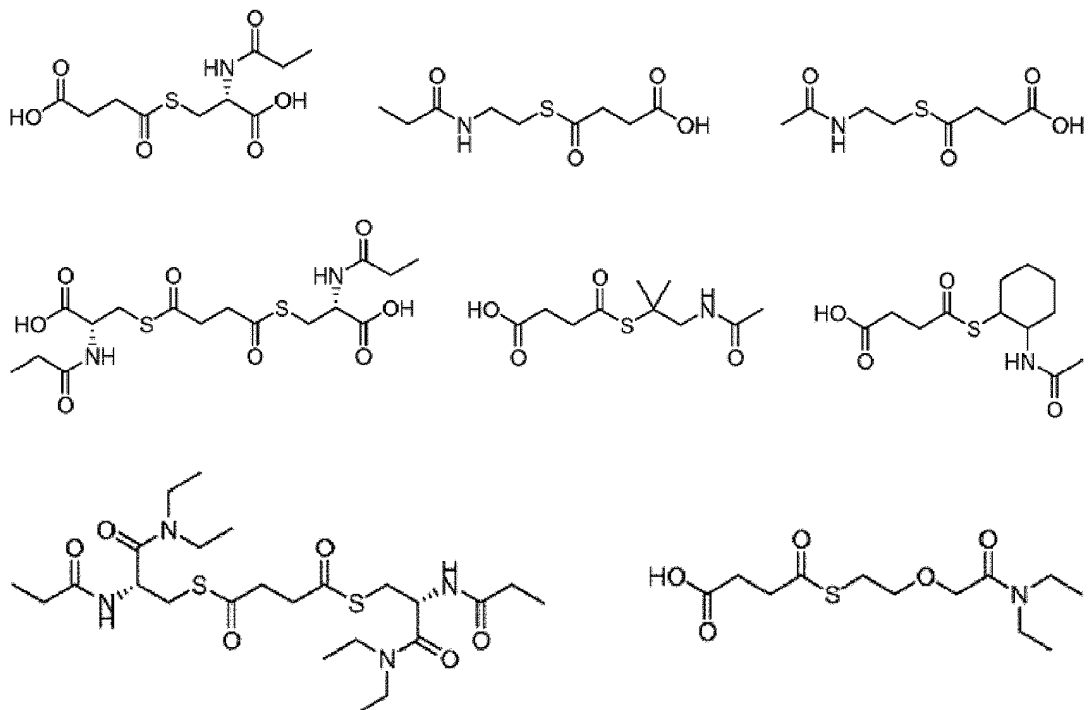


et p = 1 et X5 est CONR1R3 de façon que la formule (VII) soit

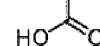
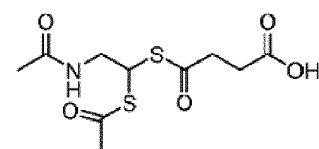
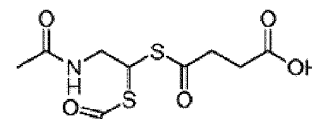
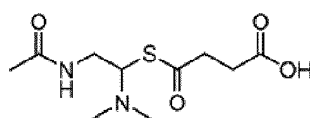
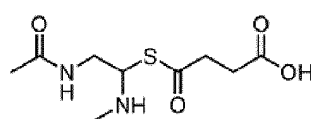
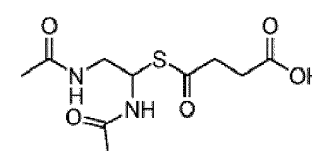
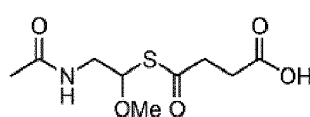
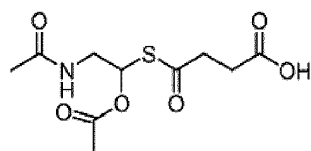
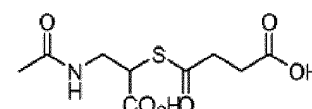
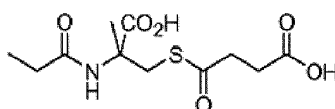
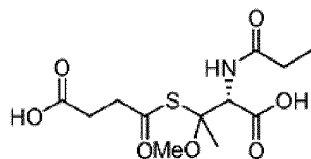
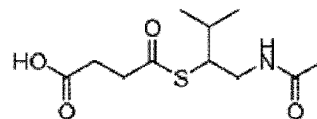
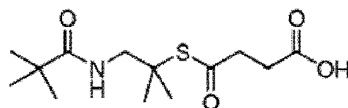
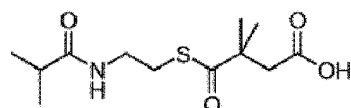
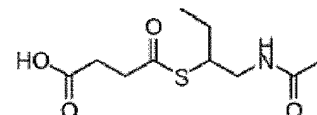
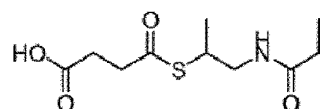
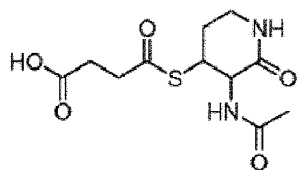


5

12. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, lequel composé est choisi parmi :



10



5

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour une utilisation en médecine.
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour une utilisation en cosmétique.
- 10 15. Composition comprenant un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un ou plusieurs excipients acceptables du point de vue pharmaceutique ou cosmétique.