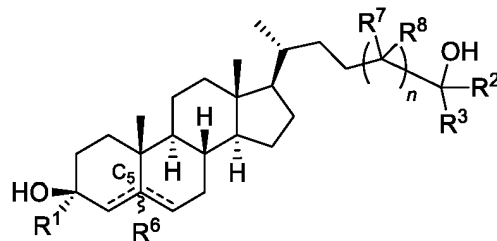


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42410 B1**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/566; A61K 31/567;
A61K 31/575; A61P 1/04;
A61P 25/00; C07J 9/00;
A61P 3/10; A61P 35/00;
A61P 43/00; C07J 7/00;
A61P 25/20**
-
- (21) N° Dépôt :
42410
- (22) Date de Dépôt :
06.07.2016
- (30) Données de Priorité :
06.07.2015 US 201562189048 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2016/041168 06.07.2016
- (71) Demandeur(s) :
Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street Cambridge, MA 02142 (US)
- (72) Inventeur(s) :
MARTINEZ BOTELLA, Gabriel ; SALITURO, Francesco G. ; ROBICHAUD, Albert Jean
- (74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16821924.4**
-
- (54) Titre : **OXYSTÉROLS ET LEURS MÉTHODES D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : L'invention porte sur des composés de formule (I) et sur des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ainsi que sur des compositions pharmaceutiques de ceux-ci. Dans la formule (I), R1, R2, R3, R6, R7, R8, et n sont tels que définis dans la description. Les composés selon la présente invention s'avèrent utiles pour prévenir et traiter des troubles divers.

Un composé de formule (I):



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

R1 est un alkyle en Ci-6;

chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en Ci-6 ou un carbocyclyle; ou

R2 et R3, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forment un cycle à 3-8 chaînons;

R6 est absent ou hydrogène;

chacun de R7 et R8 est indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C1-6 ou un carbocyclyle; ou

chacun de R7 et R8, conjointement avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forme un cycle à 3-8 chaînons; ou

R2 et R7, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, forment un cycle à 3-8 chaînons;

n vaut 1, 2 ou 3;

représente une liaison simple ou double, dans laquelle lorsque l'une est une double liaison, l'autre est une simple liaison; et lorsque l'un des est une double liaison, R6 est absent; et

où chaque instance d'un groupe alkyle peut être non substituée ou substituée par un ou plusieurs substituants.

2. Composé selon la revendication 1, chacun étant une simple liaison.

Composé selon la revendication 1, dans lequel R1 est un méthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, éthyle ou isopropyle.

4. Composé selon la revendication 1, dans lequel chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un alkyle en Ci-6 ou un carbocyclyle, ou dans lequel R2 et R3 sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés forment un cycle à 3-8 chaînons. ; ou dans

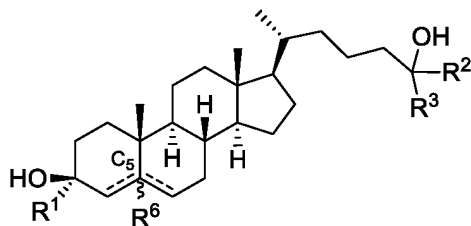
lequel R2 et R3 sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés pour former un cycle à 3-8 chaînons qui est un cycle carbocyclyle (par exemple, cyclopropyle).

5. Composé selon la revendication 4, dans lequel chacun de R2 et R3 est indépendamment hydrogène, méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; R2 est un hydrogène, un méthyle, -CF₃ ou un éthyle; R3 est un méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; R2 est un hydrogène et R3 est un alkyle en C1-6; ou R2 est un alkyle en C1-6 et R3 est un alkyle en C1-6.

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel R7 et R8 sont l'hydrogène; ou dans lequel n est 1 et R7 et R8 sont l'hydrogène.

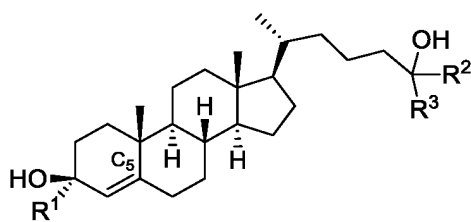
7. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (I) est:

i) un composé de formule (II):

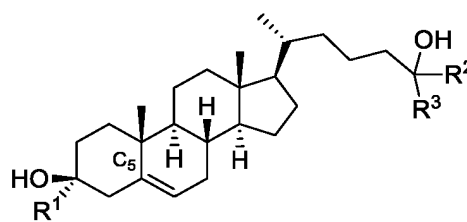


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

ii) un composé de formule (II-A) ou de formule (II-B):



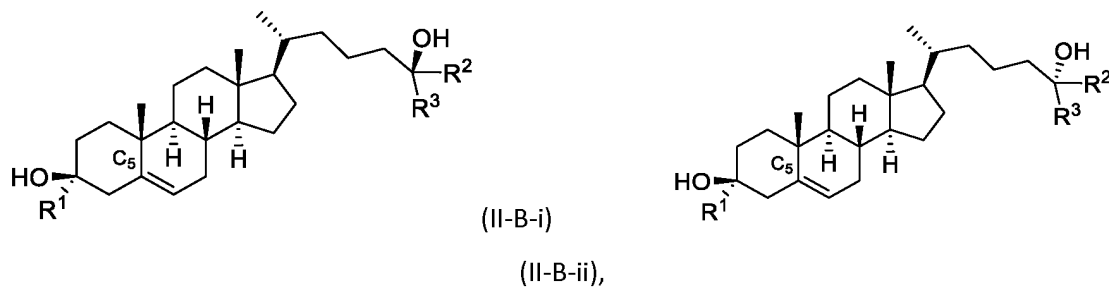
(II-A)



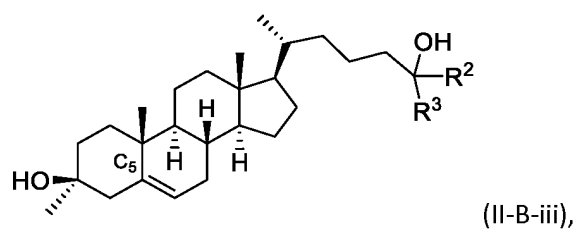
(II-B),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

iii) un composé de formule (II-B-i) ou de formule (II-B-ii):

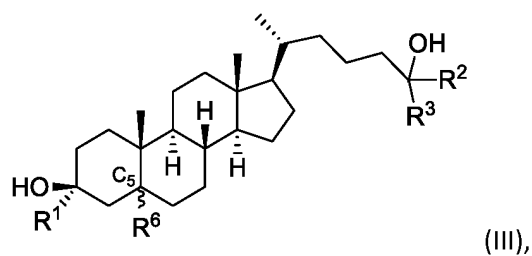


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci; iv) un composé de formule (II-B-iii):



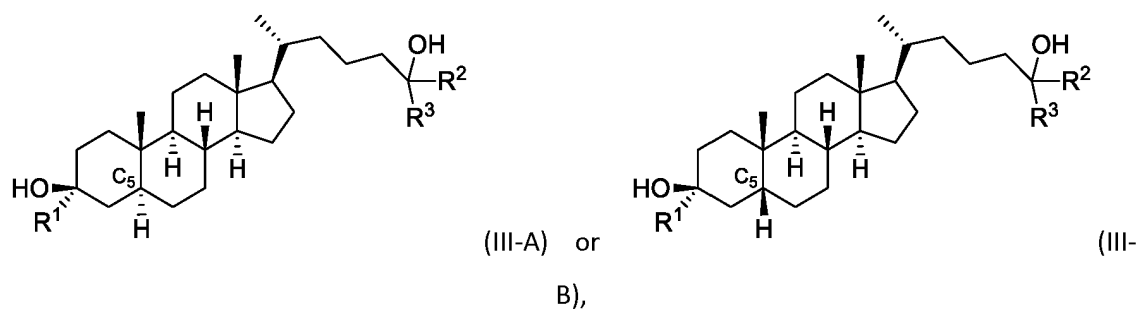
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

v) un composé de formule (III):



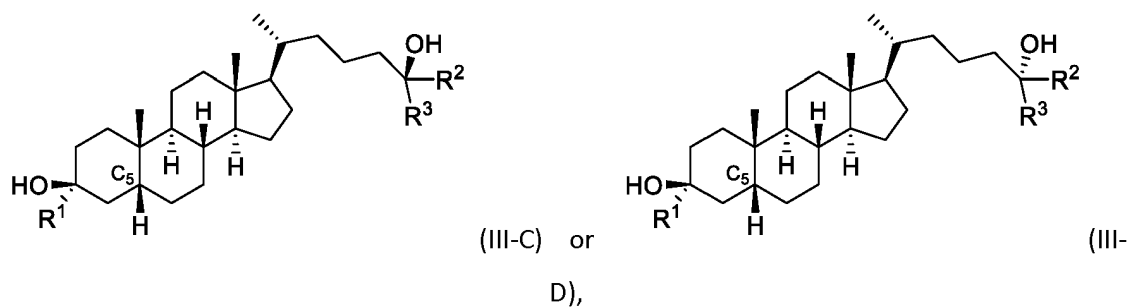
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

vi) un composé de formule (III-A) ou de formule (III-B):



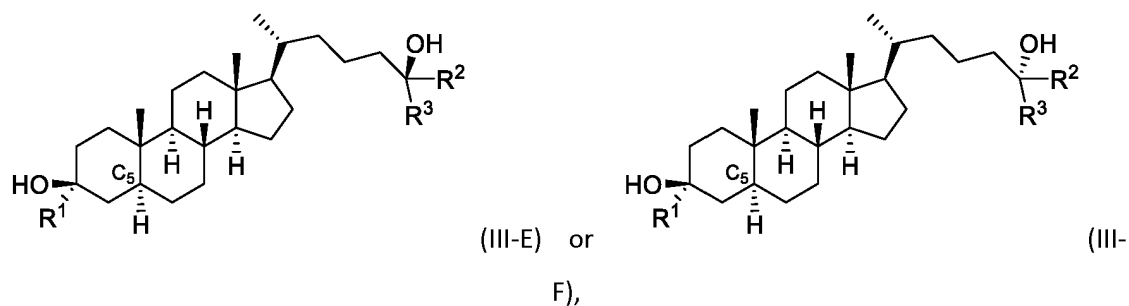
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

vii) un composé de formule (III-C) ou de formule (III-D):



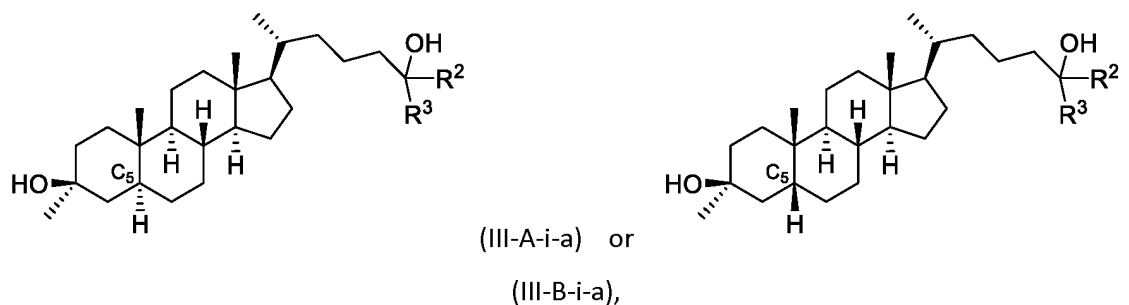
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

viii) un composé de formule (III-E) ou de formule (III-F):



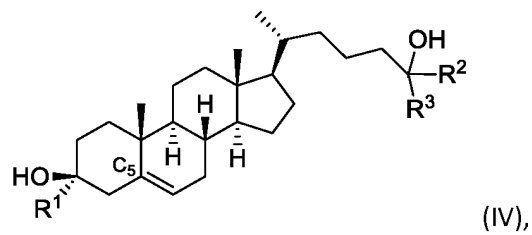
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

ix) un composé de formule (III-A-i-a) ou de formule (III-B-i-a):



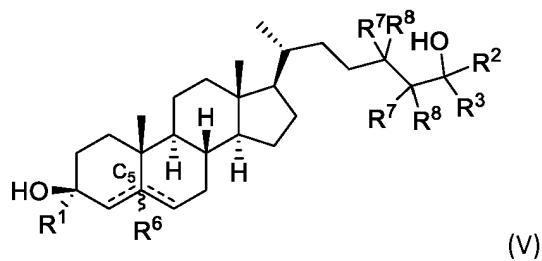
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

x) un composé de formule (IV):



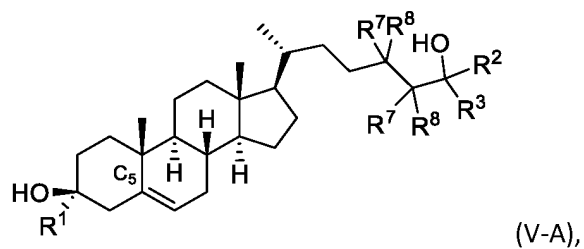
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

xi) un composé de formule (V):



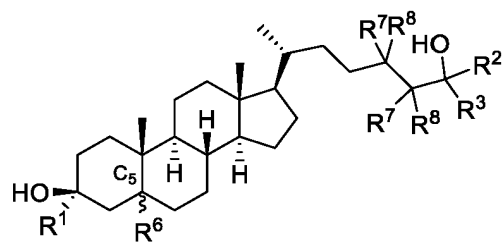
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

xii) est un composé de formule (V-A):



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

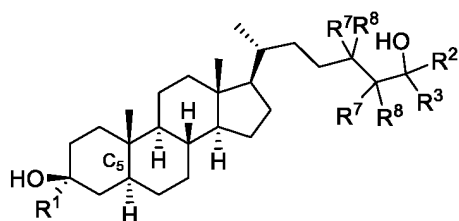
xiii) un composé de formule (V-B):



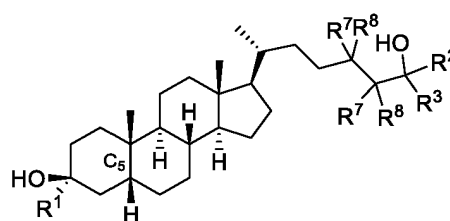
(V-B),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

xiv) un composé de formule (V-C) ou de formule (V-D):



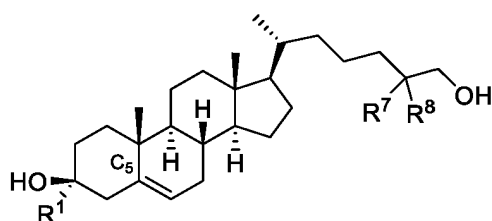
(V-C) or



(V-D),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci;

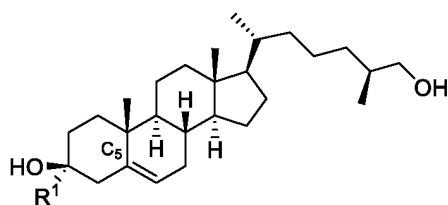
xv) un composé de formule (V-E-i):



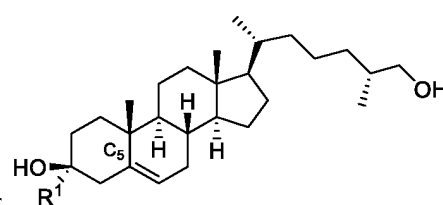
(V-E-i),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci; ou

xvi) un composé de formule (V-E-ii) ou (V-E-iii):



(V-E-ii) or



(V-E-iii)

u un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

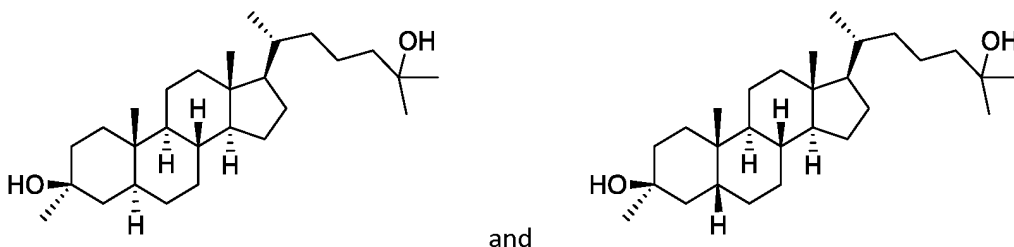
8. Composé selon la revendication 7, qui est un composé de formule (III-Aia) ou de formule (III-Bia), et dans laquelle R1 est un groupe méthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₃, éthyle ou isopropyle. .

9. Composé selon la revendication 7, qui est un composé de formule (III), et dans lequel chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆ ou un carbocycle, ou dans lequel R2 et R3 sont pris ensemble avec l'atome de carbone pour auxquels ils sont attachés forment un cycle à 3-8 membres; chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆ ou un carbocycle; chacun de R2 et R3 est indépendamment hydrogène, méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; R2 est un hydrogène, un méthyle, -CF₃ ou un éthyle; et R3 est indépendamment hydrogène, méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; ou R3 est un méthyle, -CF₃, éthyle, -CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle.

10. Composé selon la revendication 7, qui est un composé de formule (IV), et dans laquelle R1 est un méthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₃, éthyle ou isopropyle.

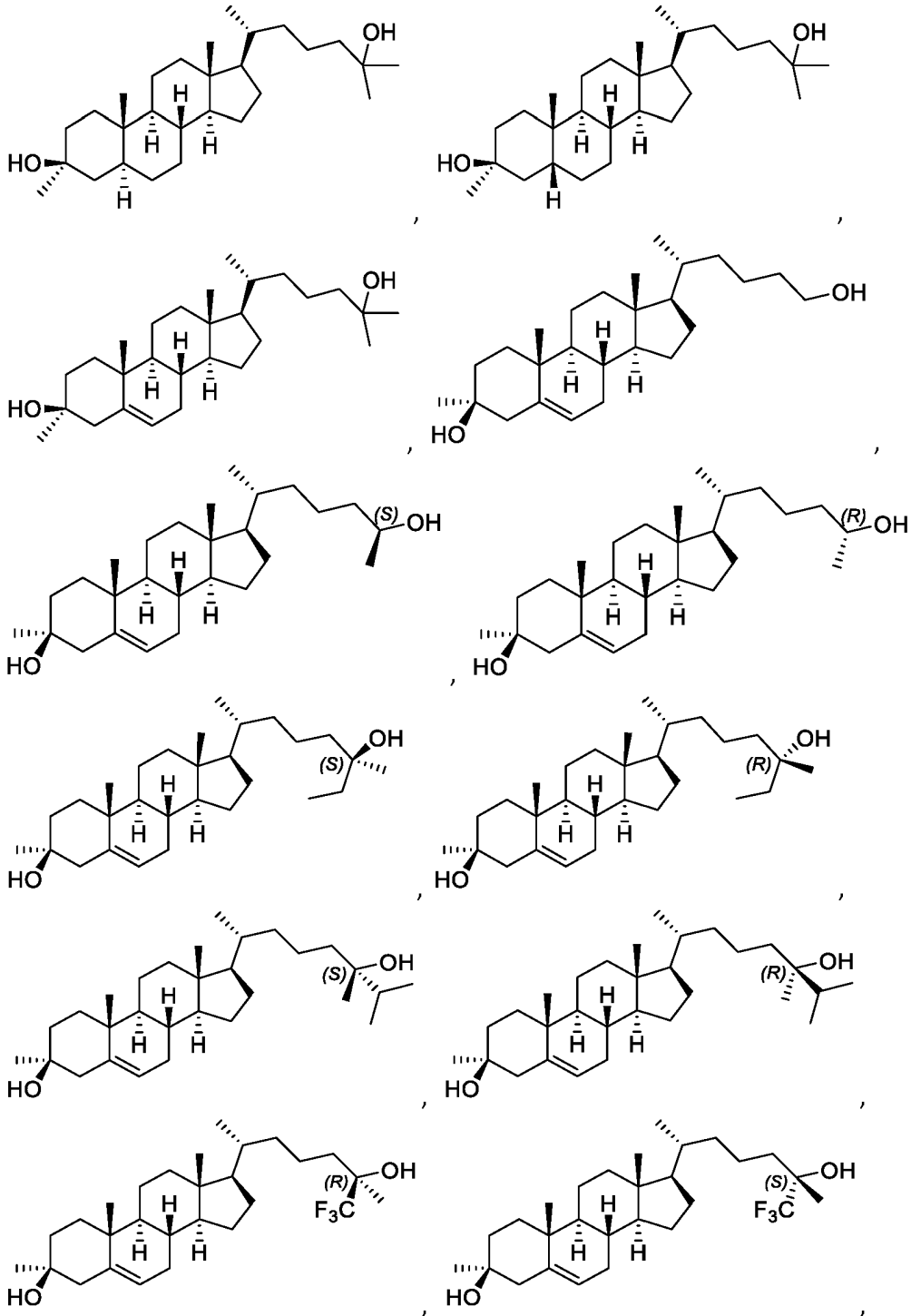
11. Composé selon la revendication 7, qui est un composé de formule (IV), et dans lequel chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆ ou un carbocycle, ou dans lequel R2 et R3 sont pris ensemble avec l'atome de carbone pour auxquels ils sont attachés forment un cycle à 3-8 membres; chacun de R2 et R3 est indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆ ou un carbocycle; chacun de R2 et R3 est indépendamment hydrogène, méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; R2 est hydrogène, méthyle, -CF₃ ou éthyle et R3 est indépendamment hydrogène, méthyle, -CF₃, éthyle, CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle ou butyle; ou R3 est un méthyle, -CF₃, éthyle, -CH₂CF₃, propyle, isopropyle, cyclopropyle, butyle et R2 est indépendamment hydrogène, alkyle en C₁₋₆ ou carbocycle.

12. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est choisi dans le groupe constitué de:



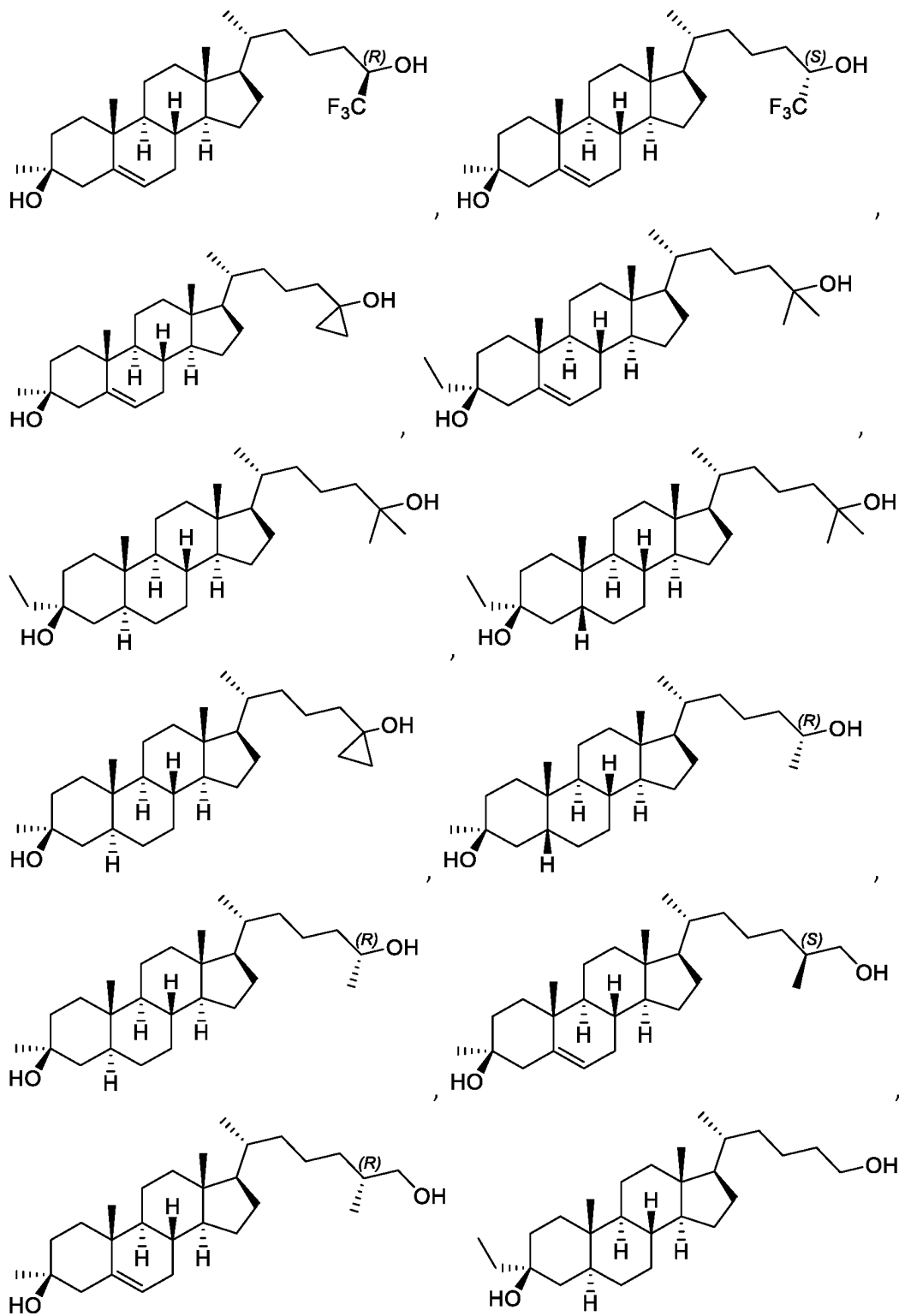
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

13. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est choisi parmi:



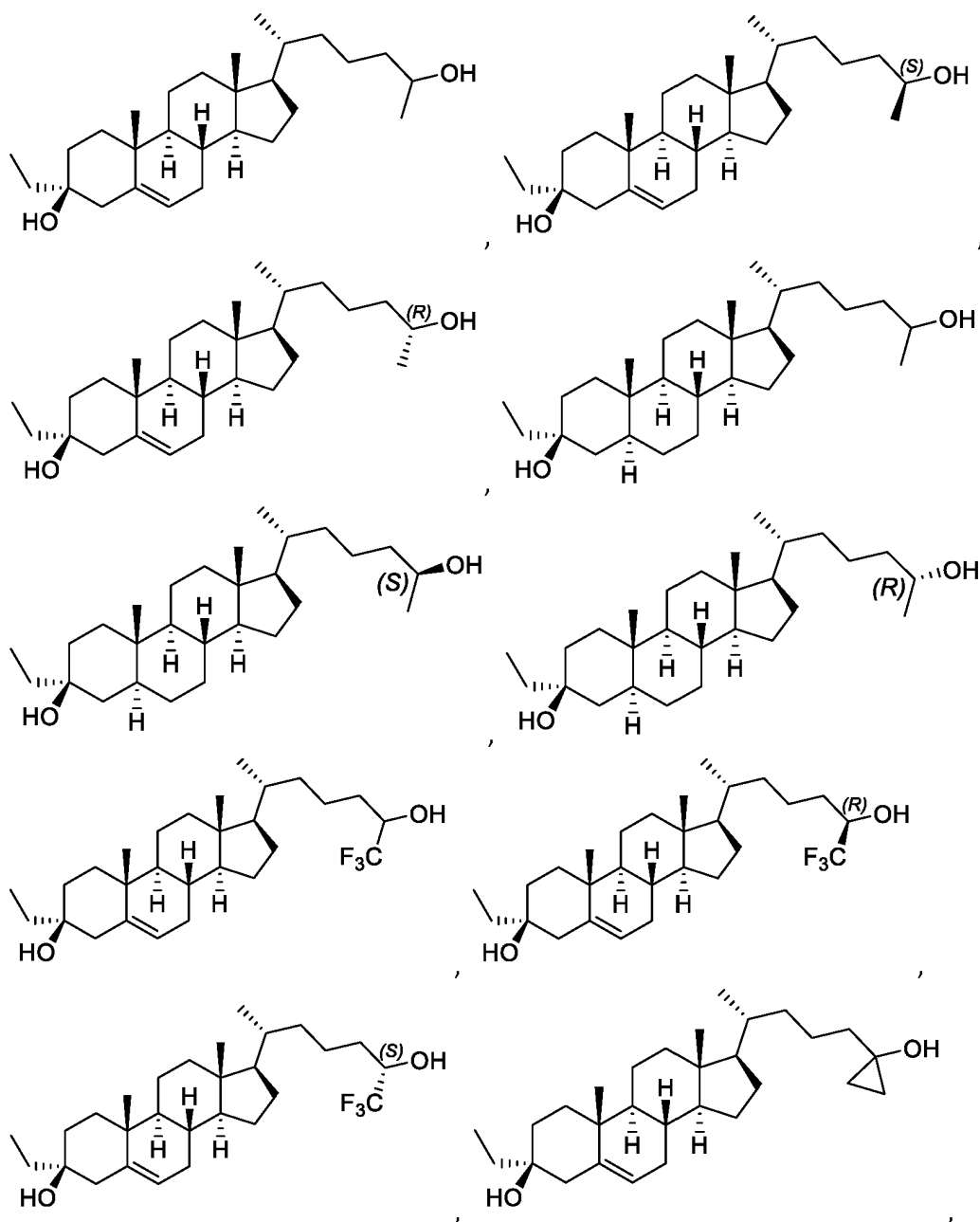
MA

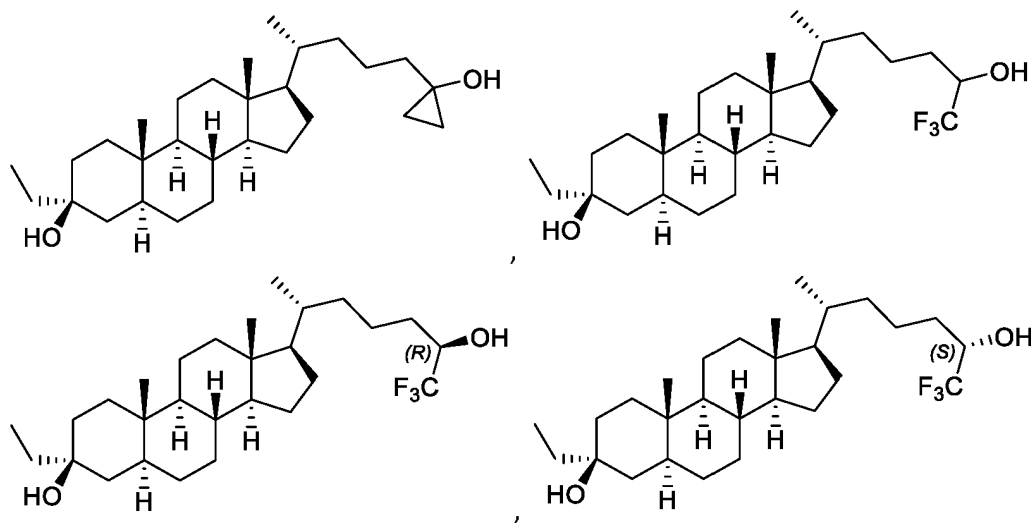
42410B1



MA

42410B1





ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

14. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un support pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé selon la revendication 1, pour une utilisation en thérapie ou comme médicament.

16. Composé selon la revendication 1 à utiliser dans un procédé choisi parmi;

i) une méthode pour induire une sédation ou une anesthésie;

ii) une méthode de traitement ou de prévention d'un trouble gastro-intestinal (GI), par exemple, constipation, syndrome du côlon irritable (SCI), maladie inflammatoire de l'intestin (MII) (par exemple, colite ulcéreuse, maladie de Crohn), troubles structurels affectant le GI, troubles anaux (par exemple, hémorroïdes, internes