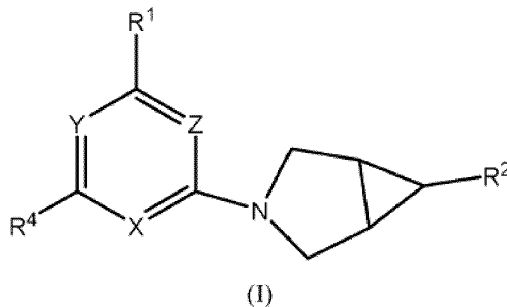


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43518 B1**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 25/02; A61P 25/30; A61P 3/06; A61P 3/10; C07D 403/14; A61P 37/00; A61P 7/02; A61P 9/00; C07D 401/14; C07D 403/04; A61P 35/00**
-
- (21) N° Dépôt : **43518**
- (22) Date de Dépôt : **16.12.2016**
- (30) Données de Priorité : **29.12.2015 US 201562272598 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/057728 16.12.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SMITH, Aaron ; FUTATSUGI, Kentaro ; HUARD, Kim ; DOWLING, Matthew ; FERNANDO, Dilinie ; MAGEE, Thomas Victor ; RAYMER, Brian ; SHAVNYA, Andre ; THUMA, Benjamin ; TSAI, Andy ; TU, Meihua**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16823054.8**
-
- (54) Titre : **3-AZABICYCLO[3.1.0]HEXANES SUBSTITUÉS SERVANT D'INHIBITEURS DE CÉTOHEXOKINASE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes substitués servant d'inhibiteurs de cétohexokinase, des procédés de fabrication de ces composés ainsi que des procédés comprenant l'administration desdits composés à un mammifère en ayant besoin.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I



10

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où

Y est N ou C-CN ;

Z est N ou CH ;

X est N ou CR³ ;

15 à condition qu'au moins l'un parmi Y, Z ou X soit N ;

R¹ est un cycloalkyle en C₃₋₇ ou un groupement
hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, le groupement hétéro-
cyclique contenant de 1 à 2 atomes choisis indépendamment
parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et le groupement
20 cycloalkyle ou hétérocyclique ayant 0 à 3 substituants
choisis indépendamment parmi alkyle en C₁₋₃, et -OH, à
condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant -OH ; ou

N(alkyle en C₁₋₃)₂, NH(alkyle en C₁₋₃), ou NH(cyclo-
alkyle en C₃₋₄), chaque alkyle en C₁₋₃ étant substitué par 0
25 à 1 OH ;

R² est -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-
(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-
(CH₂)_nSO₂NHCOR^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCONH₂, ou -L-(CH₂)_ntétrazole-5-
30 yle ;

30 m est égal à 0 ou 1 ;

n est égal à 0 ou 1 ;

R^N est H ou alkyle en C₁₋₃ ;

R^S est H ou alkyle en C₁₋₃ ;

L est CH₂, CHF ou CF₂ ;

35 R^C est alkyloxy en C₁₋₄, alkyloxycarbonyloxy en C₁₋₄-
alkyloxy en C₁₋₄, ou alkylcarbonyloxy en C₁₋₄-alkyloxy en C₁₋₄ ;

R^3 est H, halogène, -CN, alkyle en C_{1-3} , -O-alkyle en C_{1-3} , alkyle en C_{1-3} substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, ou cycloalkyle en C_{3-4} ; et

R^4 est cyclopropyle, cyclobutyle, ou alkyle en C_{1-3} substitué par 0 à 5 atomes d'halogène tant que la valence le permet.

2. Composé selon la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où

Y est N ou C-CN ;

10 Z est N ou CH ;

X est N ou CR^3 ;

à condition qu'au moins l'un parmi Y ou Z soit N ;

R^1 est un cycloalkyle en C_{3-7} ou un groupement hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, le groupement hétérocyclique contenant de 1 à 2 atomes choisis indépendamment parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et le groupement cycloalkyle ou hétérocyclique ayant 0 à 3 substituants choisis indépendamment parmi alkyle en C_{1-3} , et -OH, à condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant -OH ; ou

20 $N(\text{alkyle en } C_{1-3})_2$, $NH(\text{alkyle en } C_{1-3})$, ou $NH(\text{cycloalkyle en } C_{3-4})$, chaque alkyle en C_{1-3} étant substitué par 0 à 1 OH ;

R^2 est $-(L)_m-\text{CON}(R^N)_2$, $-(L)_m-\text{SO}_2R^S$, $-L-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2R^S$, $-L-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2H$, $-L-(\text{CH}_2)_nC(O)R^C$, $-L-(\text{CH}_2)_n\text{CONHSO}_2R^S$, $-L-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^S$, $-L-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$, ou $-L-(\text{CH}_2)_n$ tétrazole-5-yle ;

m est égal à 0 ou 1 ;

n est égal à 0 ou 1 ;

R^N est H ou alkyle en C_{1-3} ;

30 R^S est H ou alkyle en C_{1-3} ;

L est CH_2 , CHF ou CF_2 ;

R^C est alkyloxy en C_{1-4} , alkyloxycarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} , ou alkylcarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} ;

R^3 est H, halogène, -CN, alkyle en C_{1-3} , -O-alkyle en C_{1-3} , alkyle en C_{1-3} substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, ou cycloalkyle en C_{3-4} ; et

R^4 est alkyle en C_{1-3} substitué par 0 à 5 atomes d'halogène tant que la valence le permet.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où

Y est C-CN ;

Z est N ;

X est CR^3 ;

R^1 est un cycloalkyle en C_{3-7} ou un groupement hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, le groupement hétérocyclique contenant de 1 à 2 atomes choisis indépendamment parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et le groupement cycloalkyle ou hétérocyclique ayant 0 à 3 substituants choisis indépendamment parmi alkyle en C_{1-3} , et -OH, à condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant -OH ;

R^2 est $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, ou $-L-(CH_2)_n$ tétrazole-5-yle ;

m est égal à 0 ou 1 ;

20 n est égal à 0 ou 1 ;

R^N est H ou alkyle en C_{1-3} ;

R^S est H ou alkyle en C_{1-3} ;

L est CH_2 , CHF ou CF_2 ;

25 R^C est alkyloxy en C_{1-4} , alkyloxycarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} , ou alkylcarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} ;

R^3 est H, halogène, -CN, alkyle en C_{1-3} , -O-alkyle en C_{1-3} , alkyle en C_{1-3} substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, ou cycloalkyle en C_{3-4} ; et

30 R^4 est alkyle en C_{1-3} substitué par 0 à 5 atomes d'halogène tant que la valence le permet.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où

Y est N ;

35 Z est N ;

X est CR^3 ;

R^1 est un cycloalkyle en C_{3-7} ou un groupement hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, le groupement hétérocyclique contenant de 1 à 2 atomes choisis indépendamment parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et le groupement cycloalkyle ou hétérocyclique ayant 0 à 3 substituants choisis indépendamment parmi alkyle en C_{1-3} , et $-OH$, à condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant $-OH$;

R^2 est $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, ou $-L-(CH_2)_n$ tétrazole-5-yle ;

m est égal à 0 ou 1 ;

n est égal à 0 ou 1 ;

R^N est H ou alkyle en C_{1-3} ;

R^S est H ou alkyle en C_{1-3} ;

L est CH_2 , CHF ou CF_2 ;

R^C est alkyloxy en C_{1-4} , alkyloxycarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} , ou alkylcarbonyloxy en C_{1-4} -alkyloxy en C_{1-4} ;

R^3 est H, halogène, $-CN$, alkyle en C_{1-3} , $-O$ -alkyle en C_{1-3} , alkyle en C_{1-3} substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, ou cycloalkyle en C_{3-4} ; et

R^4 est alkyle en C_{1-3} substitué par 0 à 5 atomes d'halogène tant que la valence le permet.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R^S est H ou $-CH_3$.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R^2 est $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, ou $-CH_2CO_2CH_2CH_3$.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R^3 est H, $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-O-CH_3$, cyclopropyle ou CN .

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R^4 est $-CF_3$, $-CHF_2$, ou $-CF_2CH_3$.

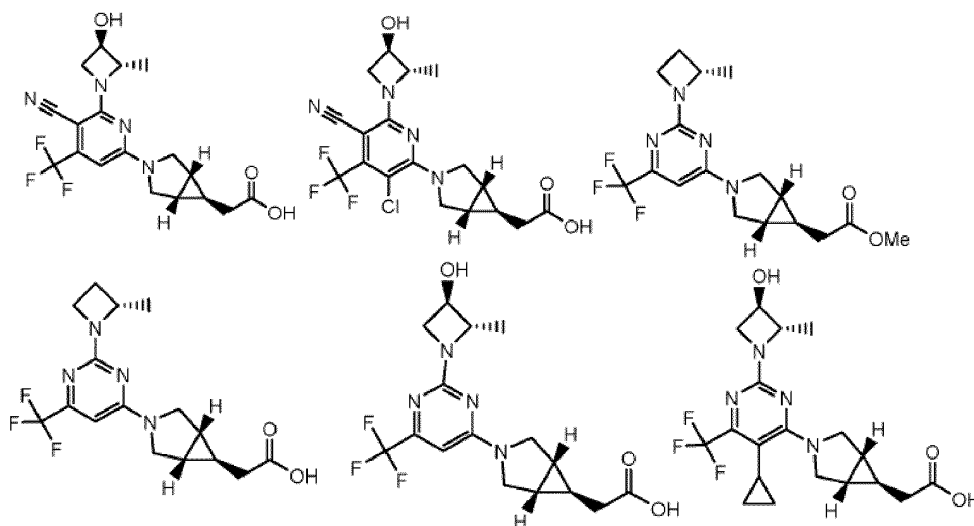
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où

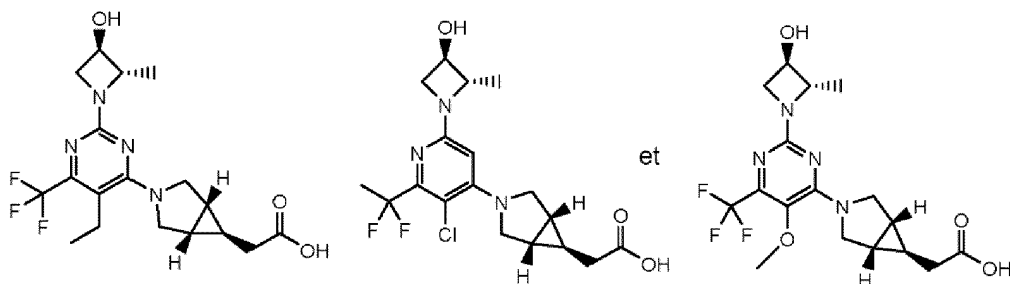
R¹ est le groupement hétérocyclique de 4 à 7 chaînons choisi parmi l'azétidine-1-yle, le pyrrolidine-1-yle et le pipéridine-1-yle ayant 0 à 3 substituants choisis indépendamment parmi -CH₃ et -OH, à condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant -OH.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R¹ est un azétidine-1-yle ayant 1 à 2 substituants -CH₃ et ayant 0 à 1 substituant -OH, et où Y est C-CN et Z est N, ou Y et Z sont chacun N.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où R¹ est un cyclobutyle ayant 0 à 3 substituants choisis indépendamment parmi -CH₃ et -OH, à condition qu'il n'y ait pas plus d'un substituant -OH.

12. Composé selon la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où le composé est choisi parmi





13. Composé selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où le composé est choisi parmi

5 le (2S,3R)-2,3-diméthyl-1-[4-{(1R,5S,6S)-6-[(méthylsulfonyl)méthyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-6-(trifluorométhyl)-pyrimidine-2-yl]azétidine-3-ol ;

le 2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-N-(méthylsulfonyl)acétamide ; et

10 le (1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-6-(1H-tétrazole-5-yl-méthyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

14. Composé selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où le composé est choisi parmi

l'acide [(1R,5S,6R)-3-{5-cyano-6[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridine-2-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique ;

20 l'acide [(1R,5S,6R)-3-{3-chloro-5-cyano-6-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridine-2-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique ;

l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique ;

25 l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique ;

l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-5-méthyl-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique ; et

l'acide [(1R,5S,6R)-3-{5-cyano-4-(1,1-difluoroéthyl)-3-fluoro-6-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-pyridine-2-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique.

15. Composé selon la revendication 1 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ledit composé étant l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique.

16. Composé selon la revendication 15, où le composé est une forme cristalline de l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique.

17. Composé selon la revendication 16, où la forme cristalline est caractérisée par les pics principaux suivants de diagramme de diffraction des rayons X sur poudres exprimés en termes de 2θ tels que mesurés par un rayonnement de cuivre choisis parmi 9,0, 10,4, 15,0 et 21,4 +/- 0,2°.

18. Composé selon la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où le composé est l'acide [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-méthylazétidine-1-yl]-6-(trifluorométhyl)pyrimidine-4-yl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]acétique.

19. Composition pharmaceutique comprenant le composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation en tant que médicament.

21. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie, où la maladie est choisie parmi

l'une quelconque ou une combinaison de T1D, T2D, T1D idiopathique, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabète lié à la malnutrition, diabète gestationnel, hyperglycémie, insulino-résistance, insulino-résistance hépatique, 5 intolérance au glucose, neuropathie diabétique, néphropathie diabétique, insuffisance rénale, troubles rénaux aigus, dysfonctionnement tubulaire, modifications pro-inflammatoires sur les tubules proximaux, rétinopathie diabétique, dysfonctionnement adipocytaire, dépôt de tissus 10 adipeux dans les viscères, obésité, troubles de l'alimentation, boulimie de sucre, dyslipidémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, élévation du cholestérol total, cholestérol LDL élevé, cholestérol HDL bas, hyperinsulinémie, NAFLD, stéatose, NASH, fibrose, 15 cirrhose, carcinome hépatocellulaire, IHF, maladie coronarienne, maladie vasculaire périphérique, hypertension, dysfonctionnement endothélial, élasticité vasculaire réduite, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, AVC, AVC hémorragique, AVC ischémique, 20 hypertension pulmonaire, resténose post-angioplastie, claudication intermittente, lipémie post-pandriale, acidose métabolique, cétose, arthrite, ostéoporose, hypertrophie ventriculaire gauche, maladie artérielle périphérique, dégénérescence maculaire, cataracte, glomérulosclérose, 25 insuffisance rénale chronique, syndrome métabolique, syndrome X, syndrome prémenstruel, angine de poitrine, thrombose, athérosclérose, accidents ischémiques transitoires, resténose vasculaire, métabolisme du glucose déficient, états d'insuffisance du glucose plasmatique à 30 jeun, hyperuricémie, goutte, dysfonction érectile, affections de la peau et des tissus conjonctifs, ulcérations des pieds, colite ulcéraire, hyperlipoprotéïnémie en apo B, maladie d'Alzheimer, schizophrénie, déficit cognitif, maladie de l'intestin 35 inflammatoire, colite ulcéraire, maladie de Crohn, et syndrome de l'intestin irritable.

22. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie selon la revendication 21, où la
5 maladie est la NAFLD.

23. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie selon la revendication 21, où la
10 maladie est la NASH.

24. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie selon la revendication 21, où la
15 maladie est la fibrose.

25. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie selon la revendication 21, où la
20 maladie est la cirrhose.

26. Composé de Formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie selon la revendication 21, où la
25 maladie est le carcinome hépatocellulaire.