

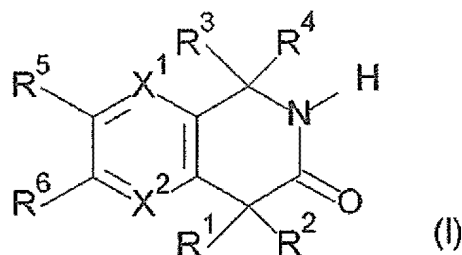
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44018 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/47; A61P 21/00; C07D 491/20; C07D 471/04; C07D 217/08**
- (43) Date de publication : **31.05.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **44018**
- (22) Date de Dépôt : **10.02.2017**
- (30) Données de Priorité : **12.02.2016 US 201662285039 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/017295 10.02.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Cytokinetics, Incorporated, 350 Oyster Point Blvd South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **TANAKA, Hiroaki ; SATO, Ippei ; KAMIKUBO, Takashi ; MIURA, Masanori ; MATSUSHIMA, Yuji ; SHIINA, Yasuhiro ; YAMAKI, Susumu ; SAITO, Tomoyuki ; KIYOHARA, Hiroshi ; OHE, Munemichi ; MIHARA, Kayoko ; MORGAN, Bradley, Paul ; MALIK, Fady ; COLLIBEE, Scott, Emile ; ASHCRAFT, Luke ; LU, Pu-Ping ; WARRINGTON, Jeffrey, Michael ; GARARD, Marc**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17750801.7**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE TÉTRAHYDROISOQUINOLINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés dérivés de la tétrahydroisoquinoline qui peuvent être utilisés à titre de principe actif pour une composition pharmaceutique, et en particulier, pour une composition pharmaceutique utile pour prévenir ou traiter une maladie ou une affection sensible à la modulation de la contractilité du sarcomère squelettique. L'objectif est atteint, par exemple, par modulation du complexe de troponine du sarcomère du muscle squelettique rapide par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs des filaments suivants : myosine squelettique rapide, actine, tropomyosine, troponine C, troponine I et troponine T, leurs fragments et isoformes. Les composés dérivés de la tétrahydroisoquinoline peuvent ainsi être utilisés comme agent pour prévenir ou traiter 1) les troubles neuromusculaires, 2) les troubles du muscle volontaire, 3) les troubles du SNC dans lesquels la faiblesse, l'atrophie, et la fatigue musculaires sont des symptômes

importants, 4) les symptômes musculaires provenant de troubles systémiques, et 5) les dysfonctions du plancher pelvien et du muscle sphincter urétral/anal.

REVENDICATIONS

1. Composé de la formule (I) ou un sel de celui-ci :



- 5 dans lequel,

X^1 : C-R¹¹ ou N ;

X^2 : C-R¹² ou N ;

R¹¹ : i) H, ii) halogène, iii) -CN, ou iv) -O-alkyle en C₁₋₆ ;

R¹² : H ou halogène ;

- 10 R¹ : i) H ou ii) alkyle en C₁₋₆ ;

R² : i) alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants

sélectionnés parmi le groupe consistant en un ou plusieurs -OR⁰, halogènes, -CONR²¹R²²,

phényles qui peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants sélectionnés

parmi le groupe consistant en un ou plusieurs halogènes et -COOR⁰, et hétéroaryles qui

- 15 sont sélectionnés parmi le groupe consistant en pyrazolyle et triazolyle, ii) alcényle en

C₂₋₆, iii) alcynyle en C₂₋₆, iv) NR²³R²⁴ ou v) -COOR⁰ ;

R²¹ : alkyle en C₁₋₆ ;

R²² : alkyle en C₁₋₆ ;

R²³ : alkyle en C₁₋₆ ;

- 20 R²⁴ : i) cycloalkyle en C₃₋₈, ou ii) phényle ; ou

R¹, R², et un atome de carbone lié à R¹ et R² peuvent interagir pour former un cycle 4-

tétrahydropyrane de sorte que l'atome de carbone lié à R¹ et R² soit un atome spiro ;

R³, R⁴ : identiques ou différents l'un de l'autre, i) alkyle en C₁₋₃ qui peut être

substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en un

- 25 ou plusieurs halogènes et -OH ou ii) alcényle en C₂₋₆ qui peut être substitué par un ou

plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en un ou plusieurs -OH et

hétéroaryles qui sont sélectionnés parmi le groupe consistant en pyrazolyne et thiényne, dans lequel l'hétéroaryle peut être substitué par un ou plusieurs alkyles en C₁₋₆, ou,

R³, R⁴, et un atome de carbone lié à R³ et R⁴ peuvent interagir pour former un cycle 3-oxétane et l'atome de carbone lié à R³ et R⁴ est un atome spiro ;

5 R⁵ : i) H, ii) alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs -O-(alkyle en C₁₋₆), iii) -O-alkyle en C₁₋₆, iv) halogène, v) -COO-(alkyle en C₁₋₆), ou vi) cycloalkyle en C₃₋₈ ;

R⁶ : i) H, ii) alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en -O-(alkyle(s) en C₁₋₆ qui peuvent être substitués par une ou plusieurs halogènes) et un ou plusieurs halogènes, iii) -OH, iv) -O-
10 (alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs halogènes), v) halogène, vi) -CN, vii) -S-(alkyle en C₁₋₆), viii) cycloalkyle en C₃₋₈, ix) -NR⁰R⁰, ou x) alcényle en C₂₋₆ ;

R⁰ : identiques ou différents les uns des autres, H ou alkyle en C₁₋₆, à condition que ledit composé ne soit pas le 1,1-diallyl-3-oxo-2,4-dihydroisoquinoline-4- carboxylate de méthyle ou un sel de celui-ci.

15

2. Composé ou sel selon la revendication 1, dans lequel

R³ et R⁴ sont identiques ou différents l'un de l'autre, i) alkyle en C₁₋₃ qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en un ou plusieurs halogènes et -OH ou ii) alcényle en C₂₋₆ qui peut être substitué par un ou
20 plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en un ou plusieurs -OH et pyrazolyne qui peuvent être substitués par un ou plusieurs alkyles en C₁₋₆, ou,

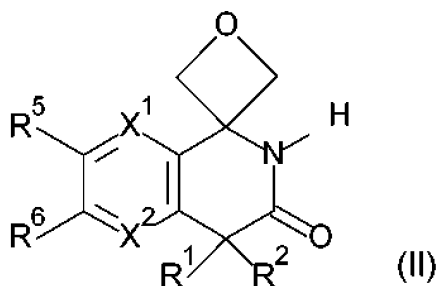
R³, R⁴, et un atome de carbone lié à R³ et R⁴ peuvent interagir pour former un cycle 3-oxétane et l'atome de carbone lié à R³ et R⁴ est un atome spiro.

25 3. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel

R⁵ est i) H, ii) alkyle en C₁₋₆, iii) -O-alkyle en C₁₋₆, iv) halogène, ou v) cycloalkyle en C₃₋₈ ; et

R⁶ est i) H, ii) alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés parmi le groupe consistant en un ou plusieurs -O-(alkyle en C₁₋₆) et
30 halogènes, iii) -OH, iv) -O-(alkyle en C₁₋₆ qui peut être substitué par un ou plusieurs halogènes), v) halogène, vi) -CN, vii) -S-alkyle en C₁₋₆, viii) -NR⁰R⁰, ou ix) alcényle en C₂₋₆.

4. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel
 X^1 est C- R^{11} ou N ;
 X^2 est C- R^{12} ou N ;
- 5 R^{11} est i) H, ii) halogène, iii) -CN, ou iv) -O-alkyle en C_{1-6} ; et
 R^{12} est H.
5. Composé ou sel selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel
 R^1 est alkyle en C_{1-6} :
- 10 R^2 est alkyle en C_{1-6} qui peut être substitué par un -OR⁰ ;
 R^3 , R^4 , et un atome de carbone lié à R^3 et R^4 interagissent pour former un cycle 3-oxétane et l'atome de carbone lié à R^3 et R^4 est un atome spiro représenté par la formule (II) ci-après :



- 15 R^5 est H ;
 R^6 est i) alkyle en C_{1-6} , ii) -O-alkyle en C_{1-6} qui peut être substitué par un à trois halogènes, iii) halogène, ou iv) -CN ;
 X^1 est C- R^{11} ;
 X^2 est C- R^{12} ;
- 20 R^{11} est i) H, ii) halogène, iii) -CN, ou iv) -O-alkyle en C_{1-6} ; et
 R^{12} est H.
6. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est un composé sélectionné parmi le groupe consistant en
- 25 la (-)-2-(difluorométhyl)-8-éthyl-8-(2-hydroxyéthyl)-6H-spiro[1,6-naphthyridine-5,3'-oxétan]-7(8H)-one,
le 4,4-diéthyl-1,1-diméthyl-3-oxo-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-6-carbonitrile,

- le 8,8-diéthyl-5,5-diméthyl-7-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-naphthyridine-2-carbonitrile,
- la (-)-6-bromo-4-éthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,1-diméthyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-one,
- 5 la (+)-6-bromo-4-éthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,1-diméthyl-1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-one,
- le 8,8-diéthyl-7-oxo-7,8-dihydro-6H-spiro[1,6-naphthyridine-5,3'-oxétane]-2-carbonitrile,
- le 8',8'-diéthyl-7'-oxo-7',8'-dihydro-6'H-spiro[oxétane-3,5'-pyrido[3,4-b]pyrazine]-
- 10 2'-carbonitrile,
- le 4,4-diéthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6-carbonitrile,
- la 6-chloro-4,4-diméthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one,
- le 4,4-diméthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6
- 15 carbonitrile,
- la 2-(difluorométhoxy)-8,8-diméthyl-6H-spiro[1,6-naphthyridine-5,3'-oxétan]-7(8H)-one,
- la (+)-6-chloro-4-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one,
- 20 la (-)-6-chloro-4-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one, et
- la (-)-2-(difluorométhoxy)-8-éthyl-8-(2-hydroxyéthyl)-6H-spiro[1,6-naphthyridine-5,3'-oxétan]-7(8H)-one,
- ou un sel dudit composé.
- 25
7. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est un composé sélectionné parmi le groupe consistant en
- le 4,4-diéthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6-carbonitrile,
- 30 la 6-chloro-4,4-diméthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one,
- le 4,4-diméthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6-carbonitrile,
- la (+)-6-chloro-4-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-

- 3(4H)-one, et
la (-)-6-chloro-4-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-
3(4H)-one,
ou un sel dudit composé.
- 5
8. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est le 4,4-diéthyl-3-oxo-3,4-dihydro-
2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6-carbonitrile,
ou un sel de celle-ci.
9. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est la 6-chloro-4,4-diméthyl-2H
10 spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3 (4H)-one,
ou un sel de celle-ci.
10. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est le 4,4-diméthyl-3-oxo-3,4-
dihydro-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétane]-6-carbonitrile,
15 ou un sel de celle-ci.
11. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est la (+)-6-chloro-4-(2-
hydroxyéthyl)-4- méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one,
ou un sel de celle-ci.
- 20
12. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est la (-)-6-chloro-4-(2-hydroxyéthyl)-
4-méthyl-2H-spiro[isoquinoline-1,3'-oxétan]-3(4H)-one,
ou un sel de celle-ci.
- 25
13. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel selon la
revendication 7 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
14. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement
d'une maladie ou d'un trouble sélectionné parmi le groupe consistant en l'incontinence
30 urinaire d'effort (IUE), l'incontinence urinaire mixte (MUI) et l'incontinence anale
comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.

15. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 5 16. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 10 17. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement de l'atrophie musculaire spinale (SMA) comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 15 18. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la faiblesse musculaire induite par la ventilation mécanique comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 20 19. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement du syndrome de cachexie et/ou l'amyotrophie provoqué(s) par une insuffisance cardiaque comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 25 20. Composition pharmaceutique pour utilisation dans la prévention ou le traitement du syndrome de cachexie et/ou l'amyotrophie provoqué(s) par un cancer ou une néphropathie chronique/dialyse, une fragilité, une sarcopénie, une myasthénie grave, des myopathies musculaires, un dysfonctionnement musculaire suite à une lésion médullaire (SCI), un dysfonctionnement musculaire post-AVC, une maladie vasculaire périphérique, une maladie artérielle périphérique, des déficits liés à la rééducation, un syndrome métabolique, l'obésité, et un syndrome de fatigue chronique comprenant un composé selon la revendication 7, ou un sel de celui-ci.
- 30 21. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement d'une maladie ou d'un trouble sélectionné parmi le groupe consistant en l'incontinence urinaire d'effort (IUE), l'incontinence urinaire mixte (MUI) et l'incontinence anale.

22. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- 5 23. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).
24. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement de l'atrophie musculaire spinale (SMA).
- 10 25. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement de la faiblesse musculaire induite par la ventilation mécanique.
- 15 26. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement du syndrome de cachexie et/ou l'amyotrophie provoqué(s) par une insuffisance cardiaque.
- 20 27. Composé selon la revendication 7, ou sel de celui-ci, pour utilisation dans la prévention ou le traitement du syndrome de cachexie et/ou l'amyotrophie provoqué(s) par un cancer ou une néphropathie chronique/dialyse, une fragilité, une sarcopénie, une myasthénie grave, des myopathies musculaires, un dysfonctionnement musculaire suite à une lésion médullaire (SCI), un dysfonctionnement musculaire post-AVC, une maladie vasculaire périphérique, une maladie artérielle périphérique, des déficits liés à la
- 25 rééducation, un syndrome métabolique, l'obésité, et un syndrome de fatigue chronique.