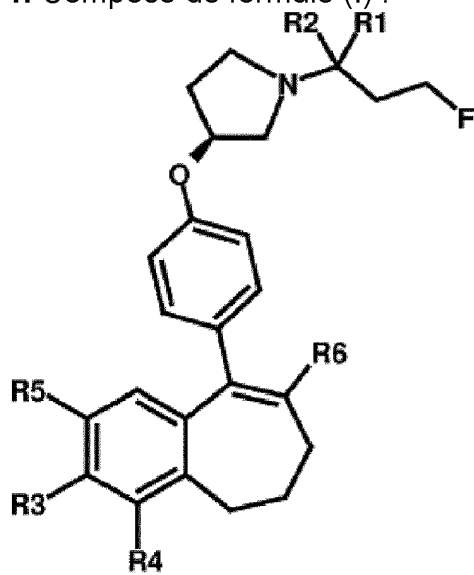


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44226 B1**
- (43) Date de publication : **29.07.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/40; A61K 31/4025; A61P 35/00; C07D 207/12; C07D 471/04; C07D 403/12; C07D 405/12; C07D 413/12; C07D 417/12; C07D 401/12**
-
- (21) N° Dépôt : **44226**
- (22) Date de Dépôt : **14.02.2017**
- (30) Données de Priorité : **15.02.2016 EP 16305174**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/053282 14.02.2017**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI, 54, rue La Boétie 75008 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **MCCORT, Gary ; EL-AHMAD, Youssef ; SCHIO, Laurent ; BOUABOULA, Monsif ; BROLLO, Maurice ; CERTAL, Victor ; FILOCHE-ROMMÉ, Bruno ; HALLEY, Frank ; TABART, Michel ; TERRIER, Corinne ; THOMPSON, Fabienne**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17705842.7**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULÈNE COMME MODULATEURS DE RÉCEPTEURS D' OESTROGÈNES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I) : R1 et R2 représentent des atomes d'hydrogène ou de deutérium; R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -COOH, -OH ou -OPO(OH)₂; R4 représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor; R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -OH; au moins l'un de R3 ou R5 étant différent d'un atome d'hydrogène; quand R3 représente un groupe -COOH, -OH ou -OPO(OH)₂, alors R5 représente un atome d'hydrogène; quand R5 représente un groupe -OH, alors R3 et R4 représentent des atomes d'hydrogène; et R6 est choisi parmi un groupe phényle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué. L'invention concerne également la préparation et les utilisations thérapeutiques des composés de formule (I) en tant qu'inhibiteurs et agents de dégradation de récepteurs des œstrogènes, utilisés en particulier pour le traitement du cancer.

Revendications

1. Composé de formule (I) :



- R1 et R2 représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome de deutérium ;

- R3 représentant un atome d'hydrogène, un groupe -COOH, un groupe -OH ou un groupe -OPO(OH)₂ ;

- R4 représentant un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

- R5 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe -OH ;

◦ au moins l'un parmi R3 et R5 étant différent d'un atome d'hydrogène ;

◦ lorsque R3 représente un groupe -COOH, un groupe -OH ou un groupe -OPO(OH)₂, alors R5 représente un atome d'hydrogène ;

◦ lorsque R5 représente un groupe -OH, alors R3 et R4 représentent des atomes d'hydrogène ;

- R6 étant choisi parmi :

▪ un groupe phényle ou un groupe hétéroaryle comprenant 3 à 9 atomes de carbone et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes indépendamment choisis parmi oxygène, azote et soufre, lesdits groupes phényle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 substituants indépendamment choisis parmi :

un groupe C₁₋₆-alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; un atome d'halogène ; un groupe -OH ; un groupe C₁₋₆-alcoxy non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; un groupe cyano ; un groupe soufre substitué par 5 atomes de fluor ou par des groupes C₁₋₆-alkyle substitués par deux atomes de fluor ou plus ; un groupe sulfonyle-C₁₋₆-

alkyle, ledit groupe C₁₋₆-alkyle étant non substitué ou substitué par deux atomes de fluor ou plus ; un groupe silane substitué par 3 groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe amine non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe amide non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe hétérocycloalkyle saturé ou partiellement saturé, comprenant 3 à 5 atomes de carbone et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes indépendamment choisis parmi oxygène, azote et soufre, ou un groupe hétéroaryle comprenant 2 à 4 atomes de carbone et comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre et étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;

▪ un groupe cycloalkyle ou un groupe hétérocycloalkyle comprenant 4 à 9 atomes de carbone et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes indépendamment choisis parmi oxygène, azote et soufre, lesdits groupes cycloalkyle ou hétérocycloalkyle étant saturés ou partiellement saturés et étant non substitués ou substitués par 1 à 4 substituants indépendamment choisis parmi : un atome de fluor ; un groupe -OH ; un groupe C₁₋₆-alkyle ; un groupe -COOR₇, R₇ étant un groupe C₁₋₆-alkyle ; et un groupe oxo ;

ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

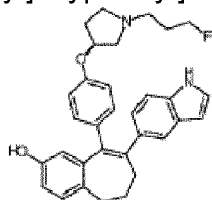
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** R₆ est choisi parmi un groupe phényle non substitué ou substitué par 1 à 3 substituants indépendamment choisis parmi : un groupe C₁₋₆-alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; un atome d'halogène ; un groupe -OH ; un groupe C₁₋₆-alcoxy non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; un groupe cyano ; un groupe soufre substitué par 5 atomes de fluor ou par des groupes C₁₋₆-alkyle substitués par deux atomes de fluor ou plus ; un groupe sulfonyl-C₁₋₆-alkyle, ledit groupe C₁₋₆-alkyle étant non substitué ou substitué par deux atomes de fluor ou plus ; un groupe silane substitué par 3 groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe amine non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe amide non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C₁₋₆-alkyle ; un groupe hétérocycloalkyle saturé ou partiellement saturé, comprenant 3 à 5 atomes de carbone et comprenant 1 ou 2 hétéroatomes indépendamment choisis parmi oxygène, azote et soufre, ou un groupe hétéroaryle comprenant 2 à 4 atomes de carbone et comprenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre et étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;
ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** R₆ est choisi parmi un groupe phényle non substitué ou substitué par 1 à 3 substituants indépendamment choisis parmi : un groupe méthyle ; un groupe éthyle ; un groupe isopropyle ; un groupe tert-butyle ; un groupe -CHF₂ ; un groupe -CF₃ ; un groupe -CF₂CH₃ ; un atome de chlore ; un atome de fluor ; un groupe -OH ; un groupe -OCH₃ ; un groupe -OCH₂CH₃ ; un groupe -OCH₂CH₂F ; un groupe -OCHF₂ ; un groupe -OCH₂CF₂ ; un groupe -OCF₃ ; un groupe -OCH₂CF₃ ; un groupe cyano ; un groupe -SCHF₂ ; un groupe -SCF₃ ; un groupe -SF₅ ; un groupe -SO₂CH₃ ; un groupe -SO₂CF₃ ; un groupe -Si(CH₃)₃ ; un groupe oxétane ; un groupe pipéridine ; un groupe morpholine ; un groupe pyrrolidine et un groupe triazolone ;

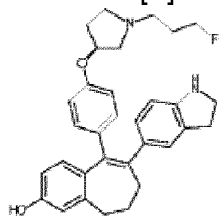
ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** R3 est un groupe -COOH ou un groupe -OH ;
ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

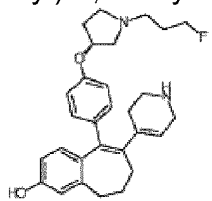
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** le composé est le 5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-3-ol de formule



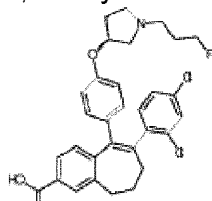
le 5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule



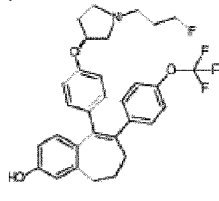
le 5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule



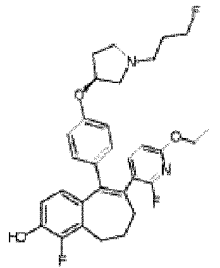
l'acide 6-(2,4-dichlorophényl)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulène-2-carboxylique de formule



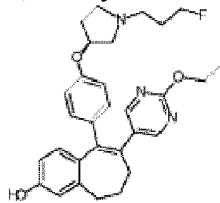
le 5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule



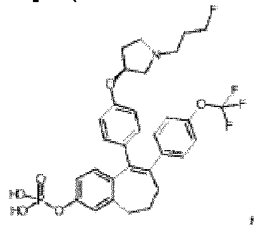
le 6-(6-éthoxy-2-fluoro-3-pyridinyl)-1-fluoro-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule



le 6-(2-éthoxy-pyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule

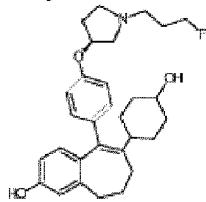


le dihydrogénophosphate de [5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-yle] de formule



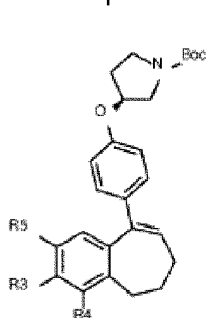
OU

le 5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxyphényl]-6-[4-hydroxycyclohexyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulén-2-ol de formule

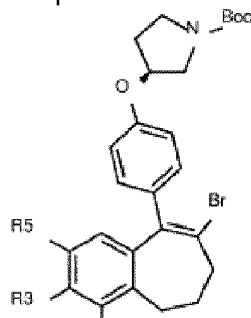


ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

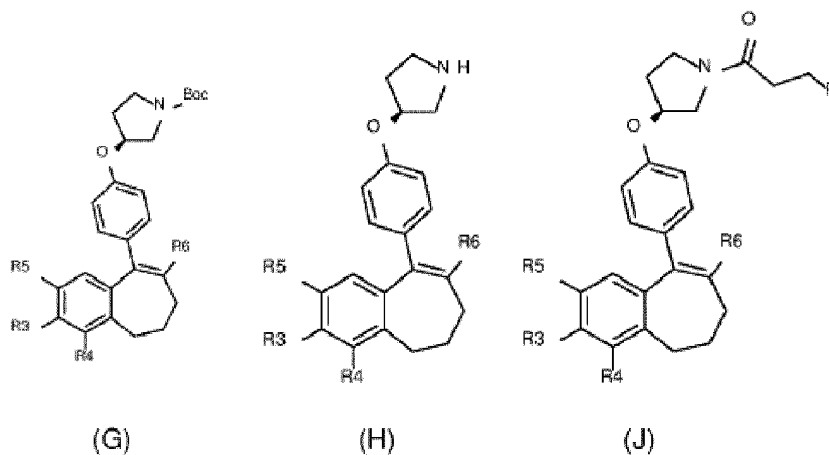
6. Composés choisis parmi les formules suivantes :



(E)



(F)



R3, R4, R5 et R6 étant tels que définis dans la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

7. Médicament, **caractérisé en ce qu'**il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

8. Composition pharmaceutique, **caractérisée en ce qu'**elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement d'un dysfonctionnement ovulatoire, d'un cancer, de l'endométriose, de l'ostéoporose, d'une hypertrophie ou d'une inflammation prostatique bénigne.

10. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 9 dans le traitement d'un cancer.

11. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 10, le cancer étant un cancer dépendant des récepteurs des estrogènes.

12. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 10 ou 11, le cancer étant choisi parmi un cancer du sein, des ovaires, de l'endomètre, de la prostate, de l'utérus, du col de l'utérus et du poumon, ou une métastase de celui-ci.

13. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 12, la métastase étant une métastase cérébrale.

14. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation selon la revendication 13, le cancer étant résistant à un traitement anti-hormonal.