ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE





(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :

MA 44795 B1

(51) Cl. internationale:

A61K 31/407; C07D 519/00; C07D 487/04; A61P 7/00

(43) Date de publication :

30.09.2019

(21) N° Dépôt :

44795

(22) Date de Dépôt :

20.03.2018

(30) Données de Priorité :

20.03.2017 US 201762473751 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:

PCT/US2018/023405 20.03.2018

(86) N° de dépot auprès de l'organisme de validation: EP18716455.3

(71) Demandeur(s):

Forma Therapeutics, Inc., 500 Arsenal St., Suite 100 Watertown, MA 02472 (US)

(72) Inventeur(s):

ERICSSON, Anna ; GUSTAFSON, Gary ; WANG, Zhongguo ; ZHENG, Xiaozhang ; HAN, Bingsong ; GREEN, Neal ; LANCIA, JR., David R. ; MITCHELL, Lorna ; RICHARD, David ; SHELEKHIN, Tatiana ; SMITH, Chase C.

(74) Mandataire:

SABA & CO, TMP

- (54) Titre: COMPOSITIONS DE PYRROLOPYRROLE EN TANT QU'ACTIVATEURS DE LA PYRUVATE KINASE (PKR)
- (57) Abrégé: L'invention concerne la modulation de la pyruvate kinase et concerne de nouveaux composés chimiques de formule (I) utiles en tant qu'activateurs de PKR, ainsi que diverses utilisations de ces composés. Les composés d'activation de PKR de l'invention sont utiles dans le traitement de maladies et de troubles associés à PKR et/ou PKM2, tels que la déficience en pyruvate kinase (PKD), la drépanocytose (SCD) et la thalassémie.

Revendications

1. Composé choisi dans le groupe constitué de :

	Exemple	Structure	Nor.
			(S) 1: (5 ((2,3:dih:dro
		0	[1,4]dioxino[2,3 b]pyridin 7
ļ	1	HO' X N	yl)sulfonyl) 3,4,5,6
]		tétrahydropyrrolo[],4 c[pyrro]
			2(1H) yl) 3 hydroxy 2
ļ			phénylpropan 1 one
			(R) 1-(5 ((2,3 dihydro
!			[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin 7
	3	HO	yl)sulfonyl) 3,4,5,6
:	: 5 :		tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol
			2(1H)-yl)-3 hydroxy 2 (pyridin 2
			yl)propan 1 one
		⟨ <u></u> ⟩	(2\$,3R ot %R,3\$) 1 (5 ((+
		0	(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)
	26	O OH	3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-
i		F Ö	c]pyrrol-2(1H)-yl) 3-hydroxy 2
Ì		(+/-)	phénylbutan 1 one
		C H	(2R,3R et PS,38) 1 (5 ()
			(difluorométhoxy)phényl)sulfony):
	2.7	F O H OH (+/-)	3,4,5,6 tétrahydropyrrolo[3,4
			clpyrrol (2(1H) (yl) 3 hydroxy 2
			phénylbutan 1 one

	1	
	O II	(S) 1 (5 (benzo[d]thiazol 6
	HON	ylsulfonyl) 3,4,5,6
2.9	N S S	tétrahydropyrrolo[3,4 c]pyrrol
	o" J	2(IH) -yl) - 3hydroxy -2-
		phénylpropan-1 one
		(S) 1 (5 ((4
	F () S N N OH	(difluorométhoxy)phényi)sulfonyi)
31	F () Ö OH	3,4,5,6 tétrahydropyrrolo[3,4
		c]pyrrol 2(1H)-yl)-3-hydroxy 2
		phénylpropan-1 one
		1 (5 ((3,4 dihydro:29
		benzo[b][1,4]oxazin 6
	N. S. N. S.	yl)sulfonyl) 3,4,5,6
37	HO. X N.	tétrahydropyrrolo[3,4 c]pyrrol
ì		2(1H) - y1) - 3-hydroxy 2,2
		diméthy.lpropan-1-one
		(S) · 1 (5 ((4·
	O. A. S. N. A.	(difluorométhoxy) phényl) sulfonyl)
41	I O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	3,4,5,6 tétkahydropyrrolo[3,4
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	clpyrrol 2(IH) yl) 3 hydroxy 2
		(pyridin-2-yl)propan 1 one
		1 (5 (benzo[d]thiazo]-6-
	HO	yLsulfonyL) 3,4,5,6
48		tétrahydropyrrolo[2,4-c]pyrrol
		2(1H) y1) 3 hydroxy 2
1	Ň	phénylpropan-1 one
1		1 (5 ((4
		(difiluorométhoxy) phényl) sulfonyl:
49	F C	3,4,5,6 tétrahydrosyrroloj3,4
	F OH	c]pyrrol 2(1H) y!) 3 hydroxy 2
		phónylpropan-1 one
	, N O	(28) 3 hydroxy-2 pkény!-1 (5-
!	() S N N	(pyridine 2 sulfon/1)
51	/ ОН	1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H pyrrolo(3, 4
:		c]pyrrol-2-yl]propan I one
		Lothyreon v. Arthroban v. one

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

10

30

- 2. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (\$)-1-(5-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 3. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (R)-1-(5-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c[pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 4. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (25,3R et 2R,3S)-1-(5-(4-15 (difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 20 5. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (2R,3R et 2S,3S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-(tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylbutan-1-one ou un sel pharmaceutiquement 25 acceptable de celle-ci.
 - 6. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-(benzo[d]thiazol-6-ylsulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 7. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)-1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-35 3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

5

30

- 8. Composé selon la revendication 1, le composé étant la 1-(5-((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-hydroxy-2,2-diméthylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 9. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (S)=1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-y!)-3-
- 10 hydroxy-2-(pyridin-2-yl)propan-1-one ou un selpharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 10. Composé selon la revendication 1, le composé étant la 1-(5-(benzo(d]thiazol-6-y}sulfonyl)-3,4,5,6tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-y})-3-hydroxy-2phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 11. Composé selon la revendication 1, le composé 20 étant la 1-(5-((4-(difluorométhoxy)phényl)sulfonyl)-3,4,5,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(111)-yl)-3-hydroxy-2-phénylpropan-1-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
- 25 12. Composé selon la revendication 1, le composé étant la (2S)-3-hydroxy-2-phényl-1-[5-(pyridine-2-sulfonyl)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yi[propan-1-one ou un se] pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.
 - 13. Composition pharmaceutique, comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.