

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45598 B1**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/575; C07J 9/00;
A61P 1/04; A61P 1/14;
A61P 23/00; A61P 25/00;
A61P 25/02; A61P 25/04;
A61P 25/08; A61P 25/18;
A61P 25/20; A61P 25/28;
A61P 27/02; A61P 27/16;
A61P 3/00; A61P 3/10;
A61P 35/00; A61P 9/10;
A61P 1/00**
-
- (21) N° Dépôt :
45598
- (22) Date de Dépôt :
07.07.2017
- (30) Données de Priorité :
07.07.2016 US 201662359532 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/041199 07.07.2017
- (71) Demandeur(s) :
Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street Cambridge, MA 02142 (US)
- (72) Inventeur(s) :
SALITURO, Francesco, G. ; ROBICHAUD, Albert, Jean ; MARTINEZ BOTELLA, Gabriel ; HARRISON, Boyd, L. ; GRIFFIN, Andrew ; LA, Daniel
- (74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **17742595.6**
-
- (54) Titre : **STÉROLES 24-HYDROXYLÉS SUBSTITUÉS EN POSITION 11 POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES LIÉES AU RÉCEPTEUR NMDA**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés selon la formule (I) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptés, et de leurs compositions pharmaceutiques ; où R1, R2, R3, R6, R11 et R11 sont tels que définis dans la description. Des composés de la présente invention sont considérés comme étant utiles pour la prévention et le traitement de divers états.

- 1- Un composé de formule (I) :
Image disponible sur "Document original"

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :
R<1> est un hydrogène ou un alkyle en C1-C6;
chacun de R<2> et R<3> est indépendamment un hydrogène, un alkyle en C1-C6 ou un carbocycle, ou
R<2> et R<3>, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forment un cycle à 3-8 chaînons ;
R<6> est absent ou hydrogène ;
R<11a> est un hydrogène ou un alkyle en C1-C6 et R<11b> est -OH, ou un alkyle en C1-C6, ou
R<11a> et R<11b> sont réunis pour former oxo; et
----- 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, R<6> est absent; où les groupes alkyle et carbocycle sont facultativement substitués.
- 2- Composé selon la revendication 1, dans lequel
 - a) R<1> est un alkyle en C1-6 ;
 - b) R<1> est un hydrogène, un méthyle ou un éthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₃; ou alors
 - c) R<1> est un alkyle en C1-6 non substitué.
- 3- Composé selon la revendication 1, dans lequel
 - a) chacun de R<2> et R<3> est indépendamment un hydrogène, un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un cyclopropyle, un butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃ ;
 - b) chacun de R<2> et R<3> est indépendamment méthyle, isopropyle ou tert-butyle ;
 - c) R<2> est un hydrogène, un méthyle, un éthyle ou -CF₃; et/ou
 - d) R<3> est méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃.
- 4- Composé selon la revendication 1, dans lequel
 - a) R<11a> est l'hydrogène et R<11b> est -OH ;
 - b) R<11a> est un alkyle en C1-C6 et R<11b> est -OH ; ou alors
 - c) R<11a> et R<11b> sont réunis pour former oxo.
- 5- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel chacun de ----- est une simple liaison.
- 6- Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (I) est un composé de formule (I-A) ou de formule (I-B) :
Image disponible sur "Document original"
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 7- Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (I) est un composé de formule (II) :
Image disponible sur "Document original"

- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; par exemple dans laquelle le composé de formule (II) est un composé de formule (II-A) ou de formule (II-B) :
Image disponible sur "Document original"
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 8- Composé selon la revendication 7, dans lequel
- R<1> est un alkyle en C1-6 ; ou alors
 - R<1> est un hydrogène, un méthyle, un éthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₃.
- 9- Composé selon l'une quelconque des revendications 7 à 8, dans lequel
- chacun de R<2> et R<3> est indépendamment un hydrogène, un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un cyclopropyle, un butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃ ;
 - R<2> est un hydrogène, un méthyle, un éthyle ou -CF₃; et/ou
 - R<3> est méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃.
- 10- Composé selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué de :
Image disponible sur "Document original"
et Image disponible sur "Document original"
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 11- Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (I) est un composé de formule (III) :
Image disponible sur "Document original"
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 12- Composé selon la revendication 11, dans lequel
- R<1> est un alkyle en C1-6 ;
 - R<1> est l'hydrogène ;
 - R<1> est -CH₂CH₃; ou alors
 - R<1> est un hydrogène, un méthyle, un éthyle, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₃.
- 13- Composé selon la revendication 11, dans lequel
- chacun de R<2> et R<3> est indépendamment un hydrogène, un méthyle, un éthyle, un propyle, un isopropyle, un cyclopropyle, un butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃ ;
 - R<2> est un hydrogène, un méthyle, un éthyle ou -CF₃; et/ou
 - R<3> est méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, butyle, -CF₃ ou -CH₂CF₃.
- 14- Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un support pharmaceutiquement acceptable.

- 15- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, à utiliser dans une méthode d'induction de sédation ou d'anesthésie chez un sujet.
- 16- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, à utiliser dans une méthode de traitement ou de prévention d'un trouble chez un sujet, dans lequel le trouble est choisi parmi :
- Affections liées au SNC,
 - troubles de l'adaptation,
 - troubles anxieux, y compris trouble obsessionnel-compulsif, trouble de stress post-traumatique, phobie sociale, trouble d'anxiété généralisée,
 - troubles cognitifs, y compris la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence, y compris la démence cortico-basale - la paralysie supranucléaire progressive, la démence frontale-témorale, l'aphasie primaire progressive, la démence de la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy,
 - troubles dissociatifs,
 - troubles de l'alimentation,
 - troubles de l'humeur, y compris la dépression comme la dépression post-partum, le trouble bipolaire,
 - troubles dysthymiques, suicidaires,
 - la schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, y compris le trouble schizo-affectif ;
 - troubles du sommeil, y compris l'insomnie,
 - troubles liés à la toxicomanie,
 - troubles de la personnalité, y compris le trouble de la personnalité obsessionnelle-compulsive,
 - troubles du spectre autistique, y compris ceux impliquant des mutations du groupe de protéines Shank telles que Shank3,
 - troubles neurodéveloppementaux, y compris le syndrome de Rett,
 - sclérose en plaque,
 - troubles de la synthèse des stérols,
 - syndrome de Smith-Lemli-Optiz,
 - la douleur, y compris la douleur aiguë, la douleur chronique et la douleur neuropathique,
 - troubles épileptiques, y compris l'état de mal épileptique et les formes monogéniques d'épilepsie telles que la maladie de Dravet, la sclérose tubéreuse de Bourneville (SCT) et les spasmes infantiles, x
 - caresser,
 - hémorragie sous-arachnoïdienne,
 - hémorragie intracérébrale,
 - Ischémie cérébrale,
 - lésion cérébrale traumatique,
 - troubles du mouvement, y compris la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson, trouble déficitaire de l'attention,
 - trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité,

encéphalopathies métaboliques, dont la phénylcétonurie,
psychose post-partum,
syndromes associés à des titres élevés d'anticorps anti-récepteurs NMDA, y compris
l'encéphalite anti-récepteurs NMDA,
troubles neurodégénératifs,
neuroinflammation,
lupus neuropsychiatrique,
trouble de Niemann-Pick C, et
acouphène;
cancer;
Diabète;
un trouble de la synthèse des stérols ;
un trouble gastro-intestinal (GI) tel que la constipation,
syndrome du côlon irritable (SCI),
les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) telles que la rectocolite hémorragique, la
maladie de Crohn,
troubles structurels affectant le GI,
troubles anaux tels que hémorroïdes, hémorroïdes internes, hémorroïdes externes, fissures
anales,
abcès périanaux, fistule anale,
Polypes du côlon,
cancer, ou
colite.

- 17- Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, à utiliser dans un procédé selon la revendication 16, dans lequel le trouble est un trouble gastro-intestinal (GI), le syndrome du côlon irritable (IBS), maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), troubles structurels affectant le GI, troubles anaux, polypes du côlon, cancer ou colite;
le cancer, le diabète ou un trouble de la synthèse des stérols ;
un trouble de l'adaptation, un trouble anxieux, un trouble cognitif, un trouble dissociatif, un trouble de l'alimentation, un trouble de l'humeur, une schizophrénie ou un autre trouble psychotique, un trouble du sommeil, un trouble lié à une substance, un trouble de la personnalité, des troubles du spectre autistique, un trouble neurodéveloppemental, la sclérose en plaques, des troubles de la synthèse des stérols, douleur, encéphalopathie secondaire à une affection médicale, trouble épileptique, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, trouble du mouvement, déficience visuelle, perte auditive ou acouphène.